Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

Einfluß von Sexualhormonen auf die Serum-Aminosäuren des Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Ovulationshemmern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gert Fuchs
aus Veprovac/Ung.

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

Einfluß von Sexualhormonen auf die Serum-Aminosäuren des Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Ovulationshemmern

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gert Fuchs
aus Veprovac/Ung.

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 24. 11. 1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent:	Dozent Dr. med. H. Oepen
Correferent:	Prof. Dr. med. R. Buchholz

INHALTSÜBERSICHT

Seite

Einführung 5

Problemstellung 8

Methodik

a) Angewandtes Verfahren 9

b) Problematik der Blutaufbereitung 15

c) Material

1) Gewinnung und Aufbereitung des Blutes 16

2) Versuchsgut 17

Versuchsergebnisse

a) Geschlechtsspezifische Befunde 19

1) AS-Spektrum in männlichen Seren 19

2) AS-Spektrum in weiblichen Seren 19

b) Zyklusspezifische Befunde 24

c) Befunde im Schwangerenserum 29

d) Befunde in weiblichen Seren unter Einfluß von oralen Ovulationshemmern 31

Diskussion 40

a) Abhängigkeit der AS-Regulation im Serum von verschiedenen Hormonverhältnissen 41

b) Chemie und Pharmakologie der zur Ovulationshemmung verwandten Gestagen-Östrogen-Kombinationen . 49

c) Ovulationshemmender Wirkungsmechanismus..... 52

d) Biochemische Wirkungsweise der Sexualhormone, speziell des Östrogens 61

e) Ovulationshemmung und Thromboseneigung unter dem Gesichtspunkt gerinnungsaktiver Aminosäuren 67

Zusammenfassung 74

Anhang 76

Literaturverzeichnis 77

EINFÜHRUNG

Die historische Entwicklung der sogenannten Ovulationshemmer, durch die der Follikelsprung während des normalen weiblichen Zyklus unterdrückt wird, geht auf tierexperimentelle Untersuchungen HABERLANDTs im Jahre 1921 zurück (50). Wie er zeigte, konnte durch Transplantation der Ovarien von schwangeren Meerschweinchen und Kaninchen auf geschlechtsreife Tiere gleicher Spezies, eine zeitlich begrenzte Sterilität dieser Tiere hervorgerufen werden. Die Ursache dieser Wirkung wurde dem hohen Gehalt der transplantierten Ovarien an Corpus luteum-Hormonen zugeschrieben. Erst in den dreißiger und vierziger Jahren führten Versuche am Menschen zur Festigung der Ansicht, daß frühzeitig im weiblichen Zyklus eingesetzte, anhaltende, parenterale Progesterongaben zur Unterdrückung der Ovulation führt, wahrscheinlich auf dem Wege über Hemmung der Ausschüttung der Gonadotropine (BICKENBACH [8] und MASSENBACH [77]).

In neuerer Zeit wurde besonders von amerikanischen Autoren versucht, die hormonelle Ovulationshemmung für verschiedene Indikationen der Gynäkologie nutzbar zu machen. PINKUS (95) teilte mit, daß trotz hoher Dosen oraler Progesterongaben (von täglich mindestens 300 mg, nach TAYLOR (Zit. 48) sogar 750-1000 mg), welche die Ovulation zu unterdrücken vermögen, nicht selten Durchbruchsblutungen auftraten - weshalb die orale Progesterontherapie zur Ovulationshemmung nicht empfohlen werden konnte.

Auch Östrogene und Androgene sind in bestimmter Dosierung in der Lage, die Ovulation zu unterdrücken. Bei den Östrogenen wurde zeitweise eine Leberschädigung und eine vielfach ver-

mutete - bis jetzt nicht bewiesene - kanzerogene Wirkung be= fürchtet (41). Ohne gleichzeitige Gaben von Gestagenen sind die Östrogene aber nicht in der Lage, eine Durchbruchsblutung mit hinreichender Sicherheit zu verhindern.

Die Androgene können aus Gründen ihrer virilisierenden Ne= benwirkung keine praktische Anwendung zur Therapie der Ovula= tionshemmung finden.

Nachdem 1934 die Isolierung, Synthese und Konstitutionsauf= klärung des im Körper natürlich vorkommenden Lutealhormones, des Progesterons, gelang, begann eine stürmische Entwicklung in der synthetischen Herstellung von progesteronähnlichen Ste= roiden, die man als Progestagene bezeichnet (ANTOINE [2]). In ihrer Wirkung sind sie dem Progesteron sehr ähnlich, besitzen aber die Progesteronwirkung in verschiedenem Grade, wodurch sie klinisch für die einzelnen Indikationen dem Progesteron überlegen sind.

Nachdem in neuerer Zeit zahlreiche synthetische Sexualhor= mone zur Ovulationshemmung verwandt wurden, tauchte automatisch die Frage ihrer Stoffwechselwirkung auf. Per definitionem haben Hormone als körpereigene Wirkstoffe mit spezifischer physiolo= gisch-chemischer Wirkung die Eigenschaft, neben den nervalen Regulationen auch die Vorgänge des Stoffwechsels, des Wachs= tums und der Fortpflanzung zu beeinflussen.

Eine wichtige Rolle bei Wachstum, Fortpflanzung und Ver= erbung spielt andererseits der mit dem Eiweißstoffwechsel eng verbundene Aminosäurenstoffwechsel. Die Bedeutung der Amino= säuren beschränkt sich nicht nur darauf, Bausteine für Pro= teine zu sein. Im Stoffwechsel können sie auf verschiedenste Art biologisch "aktiv" werden und liefern wichtige Vorstufen

für andere körpereigene Stoffe (z.B. Blutfarbstoff). Die im menschlichen Blutplasma - bzw.-serum sowohl in gebundener als auch in freier Form vorkommenden Aminosäuren und N-haltigen Substanzen stellen zum Teil Stoffe dar, die im Körper selbst produziert werden, andere werden ausschließlich durch die Nahrung zugeführt (essentielle Aminosäuren).

Sicherlich haben bestimmte Hormone einen Einfluß auf die Regulation des Aminosäurenstoffwechsels. Besonders jene Hormone verdienen hierbei Beachtung, von denen eine katabole bzw. anabole Wirkung angenommen wird. Dazu zählen unter anderem die Keimdrüsenhormone und einzelne synthetische Nachbildungen, deren vielfältige Stoffwechselwirkungen erst teilweise bekannt sind (12, 16, 61, 72, 103, 109). Das gilt auch für die physiologischen Effekte und primären Angriffspunkte anderer Hormone, wie z.B. Insulin (74).

Die Rolle der Aminosäuren im Genstoffwechsel macht diese Proteinbausteine auch bei der Wirkanalyse der Sexualhormone besonders interessant.

PROBLEMSTELLUNG

Daß bestimmte genetisch gesteuerte Hormonverhältnisse für Veränderungen des Aminosäurenmusters mitverantwortlich sind, ist sicherlich anzunehmen. Um den hormonellen Einfluß, speziell der weiblichen Sexualhormone auf das Aminosäurenspektrum im menschlichen Serum zu analysieren, erschien eine Kontrolle der von OEPEN (90) veröffentlichten Befunde über geschlechtsspezifische AS-Konzentrationsveränderungen zweckmäßig. Auch von anderen Autoren wurden Ergebnisse ähnlicher Versuche mitgeteilt (1, 111, 66). Ihre Vergleichbarkeit könnte aber durch methodische Unterschiede beeinträchtigt sein.

Die weltweit sich steigernde Anwendung künstlicher Sexualhormone wirft außerdem die Frage auf, ob und wie dadurch der Aminosäuren-Stoffwechsel beeinflußt wird und welche Vergleichsmöglichkeiten mit zyklusspezifischen Befunden und weiterhin mit solchen von Schwangeren bestehen. Die oft unkontrollierte Anwendung antikonceptiver Medikamente und ihre zum Teil widersprüchlichen Nebenwirkungen fordern umfassende Kontrollen ihrer Stoffwechseleffekte besonders nachdrücklich.

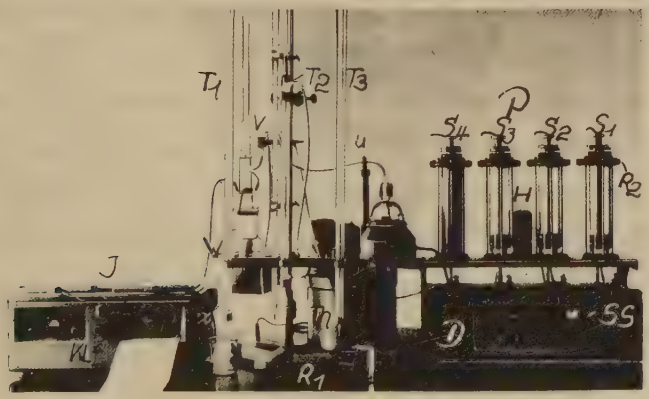
Es sollen deshalb folgende Analysen ausgeführt werden:

1. Geschlechtsspezifische Untersuchung des AS-Spektrums im Serum und Vergleich mit den Ergebnissen anderer Antoren.
2. Zyklusspezifische Untersuchung des AS-Spektrums unter Differenzierung der Befunde nach Follikelhormon- und Corpus luteum-Phase.
3. Bestimmung der AS-Konzentration im Schwangerenserum.
4. Untersuchung der Wirkung oraler Ovulationshemmer auf die AS-Konzentration im Serum gesunder Frauen.

METHODIK

a) Angewandtes Verfahren

In Anlehnung an das für alle späteren Untersuchungen bahnbrechende, von MOORE, SPACKMAN und STEIN (82) entwickelte Verfahren zur Trennung und quantitativen Bestimmung von Aminosäuren an Ionenaustauschersäulen entwickelte K. HANNIG (52) eine Apparatur, die von der Fa. Bender und Hobein, München, in den Handel gebracht wurde. Sie arbeitet nach folgendem Prinzip:



Das zu trennende Substanzgemisch wird auf die mit Ionenaustauscher gefüllte Säule (T_1, T_2 oder T_3) mit Hilfe einer Lambdapipette aufgetragen. Durch einen Druckzylinder (S_1, S_2 oder S_3) wird mit vorwählbarer, konstanter Geschwindigkeit von 30 ml/Std. Pufferlösung - und damit auch das Substanzgemisch - durch die Säule gedrückt. Dem aus der Säule austreten-

den Eluat, in dem die Aminosäurenfraktionen bereits getrennt enthalten sind, wird innerhalb eines kapillaren Rohres durch einen zweiten Druckzylinder (S_4) das Ninhydrinreagenz konstant, aber nur mit 15 ml/Std. zugeführt.

Durch die AS-Ninhydrinreaktion tritt Farbentwicklung bei den einzelnen Fraktionen auf. Die Anfärbung der Fraktionen ist nach zwanzig Minuten abgeschlossen. Während dieser Zeit wird das Eluat zusammen mit den Fraktionen durch eine kapillare Teflonschlauchspule geleitet, die sich in einem siedenden Wasserbad befindet. Anschließend durchfließen die angefärbten Fraktionen eine Meßküvette von 3 mm Schichtdicke, die sich im Registriergerät befindet. Die automatisch registrierende Photometervorrichtung zeichnet die Extinktionen der verschiedenen Fraktionen gleichzeitig bei monochromatischem Licht auf (Quecksilberdampflampe). Die Verwendung einer Filterwechseleinrichtung erlaubt die Messung der Extinktion bei zwei verschiedenen Wellenlängen, nämlich bei 436 mu für die Prolin- und Oxyprolinfärbung und 578 mu für die übrigen Aminosäuren. Dadurch ist es möglich, mit einem Photometer gleichzeitig zwei übereinanderliegende Gauss-Kurven zu registrieren, deren Gipfel dem Absorptionsmaximum der AS-Färbung entspricht.

Kurvenbeispiel

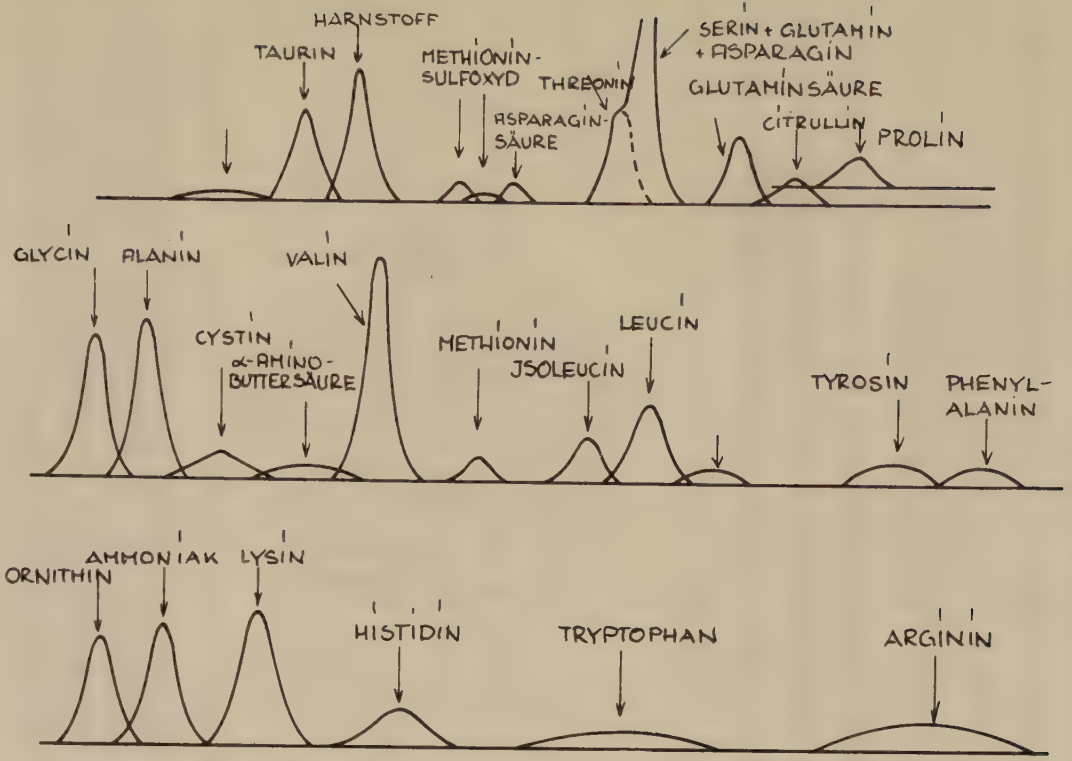


Abb. 2 Auftrennung der basischen (1. Kurve) und der nichtbasischen Aminosäuren (2. und 3. Kurve). Kurvenverlauf gemessen bei 578 mμ (Prolin bei 436 mμ)

Ionenaustauscher

Durch Polymerisation entstehen feste, unlösliche, hochmolekulare Polyelektrolyte, die ihre gebundenen Ionen gegen Ionen gleicher Ladung aus dem ungebundenen Medium austauschen können. Dieser Austausch erfolgt reversibel und stöchiometrisch. Für die Säulenchromatographie sind derzeit vor allem die synthetischen organischen Kunstharze von Interesse, die in Kugelform hergestellt werden, sog. "Sphärische Ionenaustauscher". Ihr Makromolekül ist als dreidimensionales Netzwerk anzusehen, in dem eine Vielzahl ionisierbarer Gruppen hängen (sog. "aktive Gruppen").

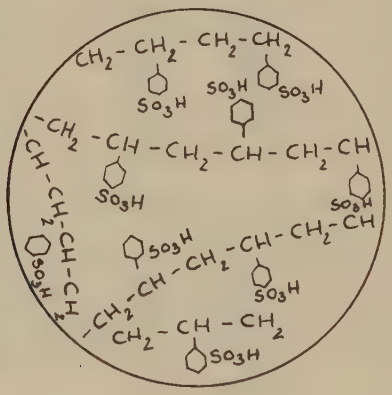


Abb. 3 Die Abbildung zeigt einen stark sauren Kationenaustauscher, wie er bei unserer Analyse verwandt wurde. Die Füllung bestand aus Amberlite I R 120/AS (Fa. Rohm & Haas Comp., Philadelphia/USA). Die aktiven Gruppen dieses im Schema dargestellten Polystyrolsulfonsäureharzes, mit einer Korngröße von 35-40 µ, sind die Sulfonsäurengruppen.

Als Ionenaustauscher ist der Kunstharz jedoch erst dann brauchbar, nachdem er in Wasser aufgequollen ist und so die SO_3H-Gruppen ionisiert sind:

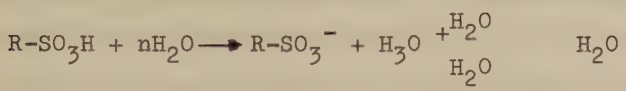


Abb. 4 Trockenes und wassergequollenes Sulfonsäureharz nach K. DIMROTH und C. MAHR (30)

In diesem Zustand des Austauscherharzes wird das Untersuchungsgemisch, hier Aminosäurenlösungen, auf die Säulen aufgetragen. Bei unseren Untersuchungen benutzten wir den Austauscher Amberlite IR 120/AS mit einer Korngröße von 35-40 µ.

Ninhydrinreagenz

Das Ninhydrinreagenz wird hergestellt aus einem konzentrierten Na-Azetat-Puffer, peroxydfreiem (Kaliumjodidprobe) Methylglycol, Ninhydrin und als Reduktionsmittel Sn Cl_2. Das Ninhydrinreagenz ist lichtempfindlich und nur bedingt haltbar. Alle AS, mit Ausnahme von Prolin, färben sich blau an (Prolin gelb).

In einem vollständigen Chromatogramm, an der langen und kurzen Säule, wurden bei unseren Versuchen insgesamt 19 AS, Harnstoff, Taurin und Ammoniak getrennt. Citrullin, Serin und Cysteinsäure wurden nicht getrennt. Zur Trennung der basischen AS wurde die Heiztemperatur von anfangs 25° C nach Erscheinen des Histidingipfels auf 50° C erhöht. Unter diesen Bedingungen wurden die basischen AS und Ammoniak sehr gut getrennt.

Bei der Angabe der absoluten AS-Werte ist die etwas unterschiedliche Anfärbbarkeit der einzelnen AS zu berücksichtigen. Wir beziehen uns deshalb bei der Berechnung der Absolutwerte auf ein genau eingewogenes Testaminosäurengemisch (Firma Beckmann/München). Von Ornithin, Cysteinsäure, Taurin, Harnstoff und α-Aminobuttersäure, wurde je eine 1 millimolare Lösung hergestellt, um diese Faktoren gesondert zu bestimmen.

Berechnung der Faktoren für die einzelnen AS:

Aus dem 2,5 mmol. AS-Testgemisch wurde eine 1 millimolare Lösung hergestellt. Davon wurden jeweils 0,8 ml verwendet:

$$\frac{\text{aufgetragene 0,8 millimol. der Lsg.}}{\text{Planimeterwert}} = \text{Faktor (mmol.Konz.)}$$

Diese aufgetragenen 0,8 ml dividiert durch den Planimeterwert der jeweiligen AS ergibt einen für diesen spezifischen Faktor, der zur Errechnung der Absolutwerte in Gewichtseinheiten mit dem betreffenden AS-Mol.-Gewicht multipliziert und durch die Menge der aufgetragenen AS-Lösung (n = 0,6 ml = 6 ml Serum für die lange bzw. 0,8 ml = 8 ml Serum für die kleine Säule) dividiert wurde.

$$\frac{\text{Faktor x Molekulargewicht}}{n} = \gamma/\text{ml Serum}$$

Die Absolutwerte sind dann in γ/ml anzugeben. Die Fehlerbreite, die einmal mit reinen AS-Testgemischen, zum andern mit von uns selbst hergestellten Testlösungen errechnet wurde, weicht nur unwesentlich von jener ab, die von HANNIG (52) angegeben wurde ($\pm$ 3,02 %) (Angabe zur Fehlerbreite siehe Anhang).

Die zur Trockne eingedampfte Menge AS wurde mit einem Puffer von einem pH-Wert von 2,2 auf 1/10 der Serum-Ausgangsmenge aufgefüllt. Diese Konzentrierung ist notwendig, um eine scharfe Auftrennung zu erreichen. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist danach durchaus befriedigend. Der Arbeitsvorgang für eine vollständige AS-Analyse beansprucht bei relativ geringem Arbeitsaufwand 12 Std. (11 Std. für die kleine, 12 Std. für die große Säule).

b) Problematik der Blutaufbereitung

Die Art der Enteiweißung der Blutflüssigkeit spielt für die genaue Analyse und zum Vergleich mit anderen Ergebnissen eine bedeutende Rolle. Es wurden von H. u. I. OEPEN (89) Unterschiede in der Konzentration einzelner AS bei verschiedenen Enteiweißungsverfahren beschrieben, z.B. mit Pikrinsäure (114, 51), 5 %iger, 10 %iger und 20 %iger Trichloressigsäure (42/43, 70, 104), 0,5 %iger Essigsäure, Azeton in Kälte (KNAUFF [66]) und Ultrafiltration (67, 107). Die höchsten AS-Werte fanden sich nach Anwendung von Pikrinsäure, die niedrigsten (falls nicht mit salzsaurem Azeton nachgewaschen wurde) nach Azeton. In Übereinstimmung mit GEROK (43) haben wir deshalb auch bei dieser Versuchsreihe mit 20%iger TCE enteiweißt.

Durch verschiedene Untersuchungen ist ferner bekannt, daß Blutseren, die bei verschiedenen Temperaturen aufbewahrt wurden (Zimmertemperatur, bei -4° C und bei -20° C), eine auf wenige Stunden eingeschränkte Verwertbarkeit für genaue quantitative Analysen, z.B. Aktivitätsbestimmung von Enzymen, besitzen (SÜDHOF und WÖTZEL [115]). Nach Untersuchungen von STEIN

und MOORE (114) zeigten sich im Blutplasma, das ohne voraus= gehende Enteiweißung 7 Monate bei -20° C eingefroren war, bei quantitativer Analyse auch Veränderungen des AS-Spektrums (nämlich höhere Glutaminsäure und Asparagin-Säure - Werte und niedrigere Cystinwerte als im frischen Blutplasma).

Durch Untersuchungen von H. und I. OEPEN und L. LANGBEIN (92) über die Stabilität freier und gebundener AS im menschli= chen Vollblut und Serum konnte nachgewiesen werden, daß die Verwendung von Blutserum nicht nur gegenüber Vollblut, sondern auch im Vergleich mit Plasma gewisse Vorteile bietet. Wir ver= wandten deshalb bei unseren Versuchen ausschließlich Serum. Prinzipiell wurden die quantitativen AS-Analysen möglichst in unmittelbarem Anschluß an die Blutentnahme vorgenommen; wo diese jedoch nicht möglich war, wurde das Serum nach Zentrifu= gieren und Enteiweißung für einige Stunden bei 4° C, für einen längeren Zeitraum bei -15° C, bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

c) Material

1) Gewinnung und Aufbereitung des Blutes

Die zur Gewinnung des Plasmas bzw. Serums notwendige Blut= menge von jeweils ca 70 bis 80 ml wurde mittels Flügelkanülen aus der Cubitalvene direkt in entsprechende Zentrifugengläser entnommen. Dadurch wurde die Gefahr der Hämolyse und entspre= chender Veränderungen des AS-Gehaltes weitgehend beseitigt. Anschließend wurde das Blut zur spontanen Gerinnung für 2 Std. bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt. Hiernach erfolgte die Tren= nung des Plasmas von den zellulären Bestandteilen des Blutes

mittels Zentrifugieren bei 3 000 U/Min. für die Dauer von 10 Minuten (höhere Umdrehungszahlen bergen die Gefahr einer Hämolyse). Nachdem Dekantieren bzw. Abpipettieren des Plasmas konnte die Enteiweißung mit 20 %iger TCE im Verhältnis 1:1 vorgenommen werden. Der nach nochmaligem Zentrifugieren (10 Min. 3 000 U/Min.) entstandene Überstand wurde filtriert. Die anschließende Beseitigung der Lipoide aus dem Filtrat wurde mittels Diaethyläther (GEROK [43]) in der Weise vorgenommen, daß jeweils dreimal mit ca. 10 ml ausgeschüttelt wurde. Das so erhaltene Serum wurde in Polyäthylenfläschchen abgefüllt und bis zur Analyse in einer Tiefkühltrube bei -15° C verschlossen aufbewahrt. Vor Beginn der Analyse wurde das tiefgekühlte Serum in einem Rotationsverdampfer bei einer Temperatur von $60 - 70^{\circ}$ C zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Citratpuffer (1/10 der Serumsausgangsmenge) von pH 2,2 gelöst. Von dem gelösten Rückstand wurden 0,8 ml auf eine kleine bzw. 0,6 ml auf eine lange Austauschersäule aufgetragen.

2) Versuchsgut

Insgesamt standen 35 klinisch, soweit beurteilbar, gesunde Versuchspersonen zur Blutentnahme zur Verfügung. Davon waren 10 männliche und 17 weibliche Studenten der Medizinischen Fakultät Marburg. Das Blut weiterer 8 von insgesamt 9 Frauen, die unter Medikation von oralen Ovulationshemmern standen, wurde von einem praktischen Arzt in Marburg zur Verfügung gestellt. (Herrn Dr. med. Baumert, Marburg/L., danken wir für die freundlicherweise zur Verfügung gestellten Blute.) Die Applikation der verschiedenen Ovulationshemmer erfolgte aus-

schließlich aus kontrazeptiven Gründen. Die Blutentnahme wurde jeweils in nüchternem Zustand vorgenommen. Die Männer (n=10) waren 23 bis 25 Jahre alt (Durchschnittsalter 23,9 Jahre). Die für die zyklusspezifischen Untersuchungen vorgesehenen weiblichen Versuchspersonen (n=15) befanden sich im Alter von 20 bis 32 Jahren (Durchschnittsalter 23,0 Jahre). Eine Schwangere war 23 Jahre alt (Mens 3-4). Die 9 Patientinnen, die für die Untersuchung bezüglich des Einflusses von Ovulationshemmern auf den AS-Spiegel im Serum zur Verfügung standen, befanden sich im Alter von 25 bis 44 Jahren (Durchschnittsalter 34,1 Jahre).

Das erste Kollektiv, d.h. die Seren von 10 Männern, wurde nicht nacheinander, sondern abwechselnd mit Frauenseren aufgearbeitet, nachdem vorher mittels der obengenannten genau eingewogenen Testgemische die Faktoren für die einzelnen AS berechnet wurden. Auf diese Art konnten etwaige Differenzen methodischer Fehler ausgeglichen werden.

ERGEBNISSE

a) Geschlechtsspezifische Befunde

1) AS-Muster in männlichen Seren

In Tabelle I sind die Konzentrationsangaben der einzelnen freien AS, des Taurins, Harnstoffs und Ammoniaks und die aus ihnen errechneten Mittelwerte der Nüchternseren von 10 männlichen Probanden angegeben. Freies Serin, Cysteinsäure und Citrullin wurden bei diesen und folgenden Untersuchungen nicht bestimmt. Die einzelnen AS-Werte entsprechen durchaus denen anderer Mitteilungen (111, 24, 37).

Sowohl das Verhalten des gesamten AS-Spektrums (einschließlich Taurin, Harnstoff und Ammoniak) als auch die Streubreite der einzelnen AS zeigen gegenüber früheren Befunden keine wesentlichen Veränderungen. Das Verhältnis des Valins zu Lysin, das nach Mitteilung von KRAUT und ZIMMERMANN-TELSCHOW (70) ein Indikator für anabole oder katabole Stoffwechsellagen zu sein scheint, entspricht ebenfalls den vor einiger Zeit unter gleichen Bedingungen ausgeführten Untersuchungen (OEPEN [90]). Es beträgt im Durchschnitt 1:1,16.

Durch die Übereinstimmung der AS-Werte von Männer-Seren mit Berichten anderer Autoren und früheren Ergebnissen der gleichen Versuchsreihe ist eine Bestätigung der Genauigkeit der Methode gegeben, die auch für die Richtigkeit der weiteren, alternierend hiermit erhobenen Befunde garantiert.

2) AS-Spektrum in weiblichen Seren

In Tabelle II sind die Ergebnisse der Untersuchungen über das AS-Spektrum von 18 weiblichen Seren dargestellt. Insgesamt

Tab. I: 19 Freie Aminosäuren, Taurin, Harnstoff und Ammoniak im Serum männl.Probanden (n=10)

Versuchs-personen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mittelwert
Tau	10,92	9,14	9,65	7,62	7,62	8,38	12,70	17,02	9,14	7,57	9,98 ± 0,94
Har	342,82	195,14	171,41	187,23	210,96	189,87	226,80	179,32	160,86	177,31	204,17 ± 52,40
Asp	1,01	1,78	2,03	2,03	2,03	1,27	1,78	2,54	1,78	1,61	1,79 ± 1,36
Thr	16,05	9,81	13,38	13,37	22,07	14,71	15,60	10,03	9,58	10,99	13,56 ± 3,84
Glu	7,07	6,26	6,26	10,88	6,26	8,16	10,07	12,25	10,34	10,95	8,85 ± 2,30
Pro	34,39	29,81	13,25	34,39	34,39	32,10	37,83	22,93	36,70	19,41	29,52 ± 8,23
Gly	15,03	13,80	12,30	17,08	17,48	15,71	15,85	11,47	14,07	11,81	14,46 ± 2,14
Ala	27,17	16,65	25,08	26,21	28,30	26,85	25,56	26,05	22,20	21,57	24,56 ± 3,49
Cys	16,51	18,23	19,08	29,00	23,20	33,14	25,73	21,54	22,37	28,03	23,63 ± 5,26
∠-ABS	0,91	0,61	0,61	0,91	0,91	0,30	3,00	1,53	3,05	2,00	1,38 ± 1,07
Val	18,32	23,62	22,20	23,21	22,40	-	24,43	21,99	25,04	21,30	22,50 ± 1,98
Meth	2,59	3,46	3,75	3,17	4,90	4,61	4,32	4,61	3,46	3,50	3,84 ± 0,74
Jso	6,10	8,21	7,68	9,04	7,00	7,91	9,72	7,91	11,07	8,68	8,33 ± 1,40
Leu	9,99	14,43	13,32	13,66	13,32	15,55	16,21	15,54	18,65	15,53	14,62 ± 2,29
Tyr	6,75	8,04	9,65	9,00	9,65	11,58	11,26	13,51	13,19	9,63	10,23 ± 2,16
Phe	5,56	8,79	7,91	6,33	7,32	9,67	9,37	9,37	9,37	9,63	8,33 ± 1,49
Orn	9,19	7,08	8,03	8,03	15,60	8,49	12,85	-	13,79	8,77	10,20 ± 3,05
Lys	17,54	21,57	17,72	21,07	24,03	20,09	14,77	-	20,17	17,03	19,33 ± 2,81
His	8,65	10,05	10,95	10,95	11,41	10,27	13,69	-	13,67	11,90	11,28 ± 1,64
Try	6,88	4,86	11,55	4,62	6,00	5,54	4,10	-	8,90	21,7	6,07 ± 2,78
Arg	11,43	12,27	10,08	10,33	5,79	7,81	13,10	-	9,76	9,34	10,00 ± 2,23
NH3	3,39	3,45	3,24	3,39	2,79	2,26	2,79	-	2,72	3,94	3,11 ± 0,51

ab. II: Freie Aminosäuren, Taurin, Harnstoff und Ammoniak in weiblichen Seren (n=18)

Versuchs-personen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Mittelwert
Tau	9,75	9,90	8,89	-	7,11	12,19	17,78	8,13	8,13	16,51	7,62	7,11	4,05	11,09	9,19	6,50	8,38	13,25	9,74 ± 3,56
Har	113,39	205,70	266,35	-	187,25	192,51	258,43	155,59	179,32	158,22	247,88	94,93	114,39	142,99	157,29	194,50	191,61	174,45	178,52 ± 46,3
Asp	1,272	2,79	3,21	2,80	2,29	2,54	2,54	2,03	1,27	2,54	1,78	1,27	0,69	1,15	0,92	0,70	0,92	0,92	1,75 ± 0,84
Thr	10,03	17,83	13,60	12,27	10,48	11,15	21,16	13,82	15,60	14,49	9,14	12,48	8,34	12,21	13,22	11,80	8,95	10,17	12,60 ± 3,25
Glu	4,57	7,89	7,62	8,98	6,53	6,26	12,25	6,80	5,98	13,61	7,35	4,35	4,07	6,11	3,82	-	3,82	4,07	6,71 ± 2,83
Pro	34,39	25,22	22,93	22,93	18,34	17,20	59,61	26,37	24,39	36,68	24,07	20,63	15,43	22,32	15,53	-	20,38	24,27	25,33 ± 10,50
Gly	13,66	12,56	16,36	8,75	13,11	17,07	19,12	15,44	18,85	17,21	11,06	13,93	13,57	15,61	15,74	16,29	16,02	11,94	14,80 ± 2,71
Ala	15,92	26,53	26,85	13,33	27,98	20,90	30,55	20,90	23,31	26,37	16,08	23,47	16,66	22,46	19,04	19,34	18,00	23,65	21,74 ± 4,77
Cys	-	19,88	16,57	24,85	22,37	23,20	25,98	14,91	24,85	14,91	21,54	19,88	15,21	-	14,41	15,21	16,02	18,42	19,26 ± 4,09
Σ-ABS	-	0,612	-	1,53	0,612	0,91	-	3,67	2,14	3,36	1,22	2,75	2,03	2,00	3,33	3,33	1,67	2,67	2,12 ± 1,04
Val	19,14	16,90	17,31	15,88	16,29	19,34	30,13	16,29	16,08	18,93	16,29	16,90	13,55	16,07	16,46	21,11	15,68	18,98	17,85 ± 3,53
Meth	3,46	3,17	3,75	3,75	3,17	3,73	3,46	4,32	3,46	2,88	4,03	2,52	3,50	2,92	2,92	2,92	3,79	3,46	3,41 ± 0,45
Jso	7,23	6,33	6,78	6,78	6,78	7,23	13,11	4,97	7,91	7,00	5,42	5,20	5,50	7,12	6,54	7,79	4,90	6,67	6,85 ± 1,81
Leu	11,99	9,99	13,33	11,33	11,32	11,55	19,76	10,88	12,44	11,55	10,43	10,21	8,78	11,26	10,80	13,73	9,00	12,38	11,70 ± 2,39
Tyr	9,65	7,07	9,97	7,72	8,68	7,78	16,08	9,00	8,36	-	6,43	8,04	6,10	6,74	8,03	9,65	5,78	11,56	8,63 ± 2,37
Phe	5,86	6,15	7,62	7,32	7,03	7,62	8,79	6,44	7,91	-	5,81	5,86	4,78	6,58	5,97	5,97	6,27	6,87	6,64 ± 0,98
Orn	10,65	12,45	9,64	8,03	4,59	5,50	20,85	9,64	11,47	7,80	6,42	7,66	7,68	9,21	8,55	11,40	10,53	10,97	9,61 ± 3,53
Lys	18,57	19,29	18,71	13,80	15,36	13,40	22,06	17,33	22,06	13,98	13,79	13,68	20,22	19,37	18,09	18,73	19,16	25,33	17,94 ± 3,40
His	8,09	10,45	10,73	9,36	8,67	8,44	11,64	8,47	12,78	11,64	10,27	9,05	5,95	10,76	7,14	-	8,33	13,08	9,70 ± 1,86
Try	6,95	4,05	5,08	4,62	5,08	4,62	2,28	5,54	5,54	4,62	6,00	4,05	4,33	4,88	6,50	-	5,42	6,50	5,06 ± 1,12
Arg	6,14	-	11,08	11,33	10,33	10,33	14,61	11,84	10,07	10,58	4,78	11,71	12,05	10,24	-	6,33	9,34	12,05	10,18 ± 2,52
NH3	2,89	5,24	3,53	4,45	4,57	4,47	5,05	3,59	3,48	5,12	2,50	1,91	-	2,73	2,58	1,97	2,34	1,72	3,42 ± 1,20

Tab. III: Vergleich der Mittelwerte der Serum-AS zwischen Männern (n=10) und Frauen (n=18)

AS	Männer	Frauen
Tau	9,98 ±	9,74 ±
Har	2o4,17 ±	178,52 ±
Asp	1,79 ±	1,75 ±
Thr	13,56 ±	12,60 ±
Glu	8,85 ±	6,71 ±
Pro	29,52 ±	25,33 ±
Gly	14,46 ±	14,80 ±
Ala	24,56 ±	21,74 ±
Cys	23,63 ±	19,26 ±
Z-ABS	1,38 ±	2,12 ±
Val	22,50 ±	17,85 ±
Meth	3,84 ±	3,41 ±
Jso	8,33 ±	6,85 ±
Leu	14,62 ±	11,70 ±
Tyr	10,23 ±	8,63 ±
Phe	8,33 ±	6,64 ±
Orn	10,20 ±	9,61 ±
Lys	19,33 ±	17,94 ±
His	11,28 ±	9,70 ±
Try	6,07 ±	5,06 ±
Arg	10,00 ±	10,18 ±
NH_3	3,11 ±	3,42 ±

µg/ml

standen für die zuerst durchuntersuchte Versuchsreihe 15 klinisch gesunde Frauen zur Verfügung. Von 3 dieser Probandinnen wurde zusätzlich in einer zweiten, von der ersten verschiedenen, Zyklusphase Blut entnommen, so daß insgesamt 18 zu untersuchende Seren unterschiedlicher Zyklusphasen zur Verfügung standen. Tabelle II zeigt die AS-Konzentrationen und deren Mittelwerte von diesen 18 Seren.

In Tabelle III sind die einzelnen AS bzw. deren Mittelwerte von Männern denen von Frauen gegenübergestellt. Die geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschiede zeigen übereinstimmende Werte mit anderen, nach der gleichen Methode gewonnenen Ergebnissen (90,91,111).

Wie aus dem Vergleich in Tabelle III ersichtlich ist, liegt der AS-Spiegel im männlichen Serum generell höher als im weiblichen Serum. Taurin, welches unter Umständen im weiblichen Serum in höherer Konzentration gefunden wird (90,111), zeigt keinen signifikanten Unterschied. Ausnahme machen α-ABS und NH_3, die im weiblichen Serum erhöht sind. Glycin, Asparaginsäure, Methionin und Arginin zeigen keine nennenswerten Konzentrationsunterschiede.

Deutlich ist die geschlechtsspezifische Differenz für freies Valin, Isoleucin, Leucin, Prolin, Alanin und Cystin. Auch Tyrosin, Ornithin, Lysin und Histidin liegen im weiblichen Serum deutlich niedriger als im männlichen, wie aus Abb. 4 ersichtlich ist.

Der Valin/Lysin-Quotient im weiblichen Serum entspricht einer ausgeglichenen Stoffwechsellage (1,009).

Worauf dieser relativ erhebliche Konzentrationsunterschied der freien Serum-AS bei Männern und Frauen zurückzuführen ist,

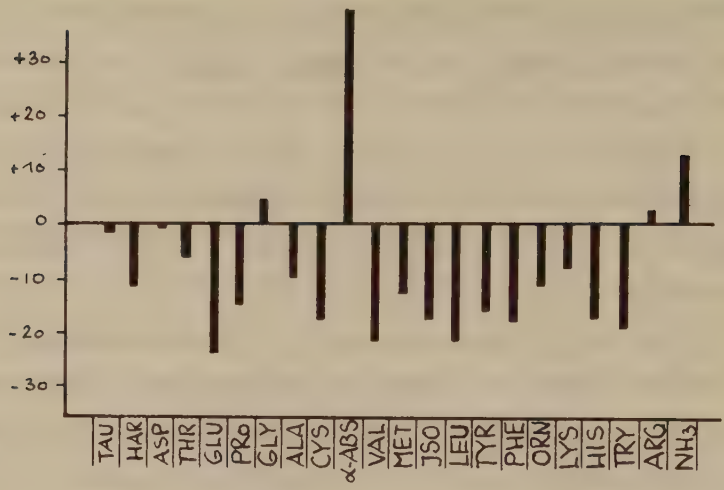


Abb. 4: Prozentuale Abweichung der durchschnittlichen AS-Konzentration im Serum gesunder Frauen (n=18) vom Mittelwert gesunder Männer (n=18)

blieb bisher ungeklärt. Nahrungs- und altersbedingte Einflüsse dürften hier nicht ausschlaggebend sein (70,1). Die hormonelle Konstitution greift zwar - wie später gezeigt wird - in den Stoffwechsel der AS ein. Daß sich eine simplifizierende Erklärung verbietet, ergibt sich aber schon bei einem Vergleich etwa gleichaltriger, gleichgeschlechtlicher und unter gleichen Bedingungen lebender Versuchspersonen (z.B. Nr. ♂1 und Nr. ♂10). Dem entsprechend treffen bestimmte Konzentrationsdifferenzen nicht für jede AS in gleicher Weise zu.

b) Zyklusspezifische Befunde

Zur Frage der hormonellen Beeinflussung der freien AS während des normalen Menstruationszyklus wurden die Nüchternseren klinisch gesunder Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus untersucht. Eine Basaltemperaturmessung eigens zu diesem Zweck

anzusetzen war vor allem auf Grund von Terminschwierigkeiten seitens der Probandinnen einerseits und der Versuchsplanung andererseits nicht möglich. Frauen, die von sich aus regelmäßig die Basaltemperatur maßen, standen nicht zur Verfügung. Auf Grund der genauen Angaben unserer Probandinnen über Zyklusdauer, -streubreite und Besonderheiten der Menstruation selbst konnte dennoch eine sichere Zuordnung des Datums der Blutentnahme zu der jeweiligen Zyklusphase erfolgen.

Eine vorausgehende Untersuchung von I. und H. OEPEN über Veränderungen der Serum-Aminosäuren während des ganzen Menstruationszyklus einer Versuchsperson hatte im übrigen - in Übereinstimmung mit Befunden von SOUPART - schon die grundsätzlichen Unterschiede zwischen den Zyklusphasen gezeigt. In unserer Versuchsanordnung sollte deshalb die individuelle Schwankungsbreite gesunder Frauen zunächst nicht mehr berücksichtigt werden, als das bei Vergleichen männlicher und weiblicher Seren möglich war.

Die 13 analysierten Seren sind folgendermaßen charakterisiert:

Follikelphase

Vp:	A	B	C	D	E	F	G
	C.M.	G.W.	E.G.	W.L.	R.W.	B.G.	H.S.
Zykl.-tag:	7.	12.	10.	10.	11.	11.	11.

Corpus-luteum-Phase

	A'	B'	C'	D'	E'*	F'
	R.W.	R.D.	U.P.	C.M.	R.D.	U.B.
	23.	21.	22.	21.	30.	23.

* Die Pat. hatte eine regelmäßige Zyklusdauer von 35 Tagen

Tab. 4 zeigt das Verhalten der einzelnen freien AS und deren Mittelwerte in beiden Untersuchungsgruppen.

Tab. IV: Freie Aminosäuren, Taurin, Harnstoff und Ammoniak im Serum von 7 Frauen (♀ A - G) während der Follikelhormonphase

♀	A	B	C	D	E	F	G	Mittelwert	
Zyklus-tag	7.	12.	10.	10.	11.	11.	11.	X	SX
Tau	8,89	17,78	4,05	9,19	-	8,38	13,52	10,30	± 4,74
Har	266,35	258,43	114,39	157,29	194,50	191,61	174,45	193,86	± 53,94
Asp	3,21	2,54	0,69	0,92	0,70	0,92	0,92	1,41	± 1,04
Thr	13,60	21,16	8,34	13,22	11,80	8,95	10,17	12,46	± 4,33
Glu	7,62	12,25	4,07	3,82	-	3,82	4,07	5,94	± 3,42
Pro	22,93	59,61	15,43	15,53	-	20,38	24,27	26,35	± 16,70
Gly	16,36	19,92	13,57	15,74	16,29	16,02	11,94	15,69	± 2,51
Ala	26,85	30,55	16,66	19,04	19,34	18,00	23,65	22,01	± 5,16
Cys	16,57	25,98	15,21	14,41	15,21	16,02	18,42	17,54	± 4,00
2-ABS	3,67	-	2,03	3,33	3,33	1,67	2,67	2,78	± 0,80
Val	17,31	30,13	13,55	16,46	24,11	15,68	18,98	19,03	± 5,75
Meth	3,75	3,46	2,62	2,92	2,92	2,92	3,79	3,20	± 0,46
Jso	6,78	13,11	5,50	6,54	7,79	4,90	6,67	7,33	± 2,72
Leu	11,33	19,76	8,78	10,80	13,73	9,00	12,38	12,25	± 3,75
Tyr	9,97	16,08	6,10	8,03	9,65	5,78	11,56	9,59	± 3,54
Phe	7,62	8,79	4,78	5,97	5,97	6,27	6,87	6,61	± 1,30
Orn	9,64	-	7,68	8,55	11,40	10,53	10,97	9,79	± 1,45
Lys	18,71	22,06	20,22	18,09	18,73	19,16	25,33	20,33	± 2,66
His	10,73	11,64	5,95	7,14	-	8,33	13,03	9,48	± 3,05
Try	5,08	2,28	4,33	6,50	-	5,42	6,50	5,02	± 1,45
Arg	11,08	14,61	12,05	-	6,33	9,34	12,05	10,91	± 2,82
NH3	3,53	5,05	10,84	2,58	1,97	2,34	1,72	4,00	± 3,22

(♀ A' - F') während der Corpus-Luteum-Phase

A´	B´	C´	D´	E´*	F´	Mittelwert	
23.	21.	22.	22.	30.	23.	X	SX
9,75	-	12,19	7,62	7,11	11,09	9,55	± 2,18
113,39	-	192,51	247,88	94,93	142,99	158,34	± 62,17
1,069	280	2,54	1,78	1,27	1,15	3,371	± 1,94
10,03	1227	11,15	9,14	12,48	12,21	11,21	± 1,44
4,57	8,98	6,26	7,35	4,35	6,11	5,73	± 1,50
34,39	22,93	17,20	24,07	20,63	22,32	23,59	± 5,81
13,66	8,75	17,07	11,06	1993	15,61	13,35	± 3,03
1592	13,33	20,90	1608	2347	22,46	18,69	± 4,13
-	24,85	23,20	2154	1988	-	22,37	± 2,14
-	1,53	0,91	1,22	2,75	2,00	1,68	± 0,72
1914	15,85	1934	1629	16,90	16,07	17,27	± 1,57
3,46	3,75	3,73	2,88	4,03	35,03	3,56	±
7,23	6,78	7,23	5,42	5,20	7,12	6,50	± 0,94
11,99	11,33	11,55	10,43	10,21	11,26	11,13	± 0,68
9,99	7,72	7,78	6,43	8,04	6,74	7,78	± 1,40
5,86	7,32	7,62	5,81	5,86	6,58	6,51	± 0,80
10,65	8,03	5,50	6,42	7,66	9,21	7,91	± 1,86
1857	13,79	13,40	13,79	1368	19,37	15,43	± 2,76
8,09	9,36	8,44	1027	9,05	10,76	9,33	± 1,03
695	4,62	4,62	6,0	4,05	4,88	5,19	± 1,08
6,14	11,33	10,33	4,78	11,71	10,24	9,09	± 2,90
289	4,45	4,47	2,50	1,91	2,73	3,16	± 1,05

* = die Vp hatte eine regelmäßige Zyklusdauer von 35 Tagen

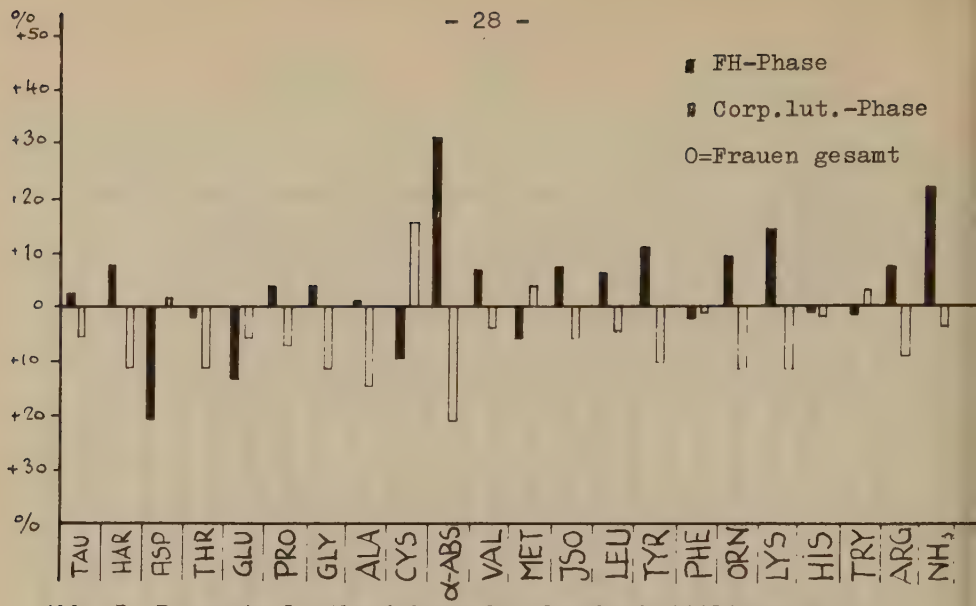


Abb. 5: Prozentuale Abweichung der durchschnittlichen AS-Konzentrationen im Serum gesunder Frauen in der FH-Phase und der Corp.lut.-Phase vom Mittelwert freier AS ohne Berücksichtigung der jeweiligen Zyklusphasen

Mit Ausnahme von Asparaginsäure, Glutaminsäure, Cystin, Methionin und Tryptophan liegen alle AS, Taurin, Harnstoff und Ammoniak in der FH-Phase über denen der LH-Phase. Deutlich phasendifferent sind Harnstoff, Prolin, Alanin, Valin und Lysin. Besonders auffällig ist die hohe Lysinkonzentration in der FH-Phase (20,32 µg/ml). Sie übertrifft sogar diejenige der entsprechenden Durchschnittswerte bei Männern (19,32 µg/ml). Der Valin/Lysin-Quotient beträgt in der FH-Phase 0,936, in der LH-Phase 1,11. Demnach wäre in der FH-Phase eine vorwiegend katabole, in der LH-Phase eine vorwiegend anabole Stoffwechsellage anzunehmen. Nach den Befunden von LANDAU und Mitarbeitern (72), die eine eindeutige katabole Antwort auf Progesterongaben fanden, könnte man in der LH-Phase eine katabole Stoffwechsellage erwarten, wenn in

der gleichen Zyklushälfte nicht auch die Oestrogene stark erhöht wären. Sie kann deswegen nicht ohne weiteres mit dem Zustand nach Progesterongaben verglichen werden.

c) Befunde im Schwangerenserum

Zum Vergleich untersuchten wir eine gesunde Schwangere (Mens 3-4) im Alter von 23 Jahren. Auch dieser Probandin wurde nüchtern Blut entnommen und unter gleichen Bedingungen wie vorher mitgeteilt aufgearbeitet.

Es ergab sich, wie aus der Zusammenstellung der Ergebnisse in Tabelle V ersichtlich, eine durchweg geringere Konzentration aller AS als bei nicht schwangeren Frauen, mit Ausnahme von Histidin, Tryptophan und Asparaginsäure. Damit konnten wiederum Ergebnisse anderer Autoren bestätigt werden (24,121, 3,90,111). Im Schnitt liegen die Werte der Schwangeren-AS (außer Alanin) sogar noch tiefer als bei Frauen in der Progesteronphase. Deutlich tiefer liegen Harnstoff, Prolin, Glycin, Cystin, Valin, Leucin, Tyrosin, Ornithin, Lysin und Arginin.

Nach Meinung von GLENDENING, MARGOLIS und PAGE (46) ist die niedrige Konzentration bestimmter AS in der Schwangerschaft auf den physiologischen Verbrauch dieser AS durch den Embryo erklärt. Bei dessen Wachstum sollen seine Proteine aus Aminosäuren synthetisiert werden, die ihm vom mütterlichen Blut unter aktiver Überwindung der Placentarschranke zugeführt werden. Eine Bestätigung dieser Ansicht sind die Befunde von MISCHEL (81). Er stellte, wie auch WIRTSCHAFTER (123), im Serum des Feten eine höhere Konzentration der freien AS zum Zeitpunkt der Geburt fest, als im Fruchtwasser oder im mütterlichen Serum. Es könnte also ein aktiver Transport der AS aus

Tab. V: Aminosäurenkonzentrationen im Schwangerenserum im Vergleich mit Durchschnittswerten von nichtschwangeren Frauen

AS	Nicht Schwangere	Schwangere
Tau	9,95	8,38
Har	178,52	110,76
Asp	1,75	1,78
Thr	12,55	11,14
Glu	6,17	5,44
Pro	25,33	16,05
Gly	14,85	7,51
Ala	21,74	20,42
Cys	19,26	12,43
2-ABS	2,13	1,38
Val	17,85	13,18
Meth	3,40	2,59
Jso	6,84	4,74
Leu	11,59	8,21
Tyr	8,62	4,18
Phe	6,63	5,57
Orn	8,95	2,75
Lys	17,69	14,38
His	9,51	9,81
Try	5,06	5,39
Arg	10,17	7,55
NH3	3,42	2,40

µg/ml

dem mütterlichen in das fetale Blut erfolgt sein. Auf mögliche andere Ursachen dieses Konzentrationsgefälles wird später eingegangen.

Durch die nichtproportionale Verminderung von Valin und Lysin wird auch hier der Valin/Lysin-Quotient geringer als 1 (0,916). Dadurch kann eine Bestätigung des Valin-Lysin-Verhältnisses als Indikator für veränderte Stoffwechsellagen angenommen werden - denn der hier gefundene Valin/Lysin-Quotient von 0,916, also eine katabole Tendenz, entspricht anderen Stoffwechseluntersuchungen in der Schwangerschaft.

d) Befunde von weiblichen Seren unter Einfluß von oralen Ovulationshemmern

Für die Untersuchung der Seren von Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, standen uns insgesamt 9 Frauen zur Verfügung. 8 davon waren, wie schon erwähnt, Patientinnen eines praktischen Arztes in Marburg. Eine Probandin gehörte zur Gruppe der Studentinnen. Die Frauen waren gesund und nahmen ovulostatisch wirkende Mittel ausschließlich aus kontrazeptiven Gründen.

Die 8 Blutproben, die uns sofort nach der Entnahme durch eine Arzthelferin gebracht wurden, waren im wesentlichen frei von Transport- oder Temperatureinflüssen. Die Blute wurden jeweils gleich aufgearbeitet.

Tab. VI: Übersicht über Therapiewahl, -dauer und -art bei 9 verschiedenen weiblichen Versuchspersonen

Person	Alter	Eugynon	Enovid	Anovlar	Lyndiol 2,5	Gesundheitszustand
A	38	jetzt seit 1 1/2 Jahren	-	5 Jahre	-	ø
B	44	seit 5 Monaten	-	4 Jahre	-	ø
C	29	seit 1 Jahr	-	-	-	früher Gallenbeschwerden
D	25	-	(nach 1/2 Jahr Pause) 4 Monate	vor 2 Jahren f.4 Mon.	seit 6 Monaten	Migräne hypotone Kreislauf= störungen
E	40	-	-	seit 2 Jahren	-	ø
F	32	-	-	seit 1 1/2 Jahren	-	seit einigen Jahren Nierensteine; sonst o.B.
G	34	seit 3 Jahren	-	-	-	etwas nervös; sonst o. B.
H	37	-	-	seit 3 Jahren	-	völlig gesund
J	26	seit 1 Jahr	-	-	-	früher unregelmäßiger Zyklus

Als Ovulationshemmer wurden benutzt: (s. auch Tab.VI)

Handels= präparat	Östrogen	Gestagen
Anovlar	0,05 mg Äthinyl= ästradiol	4 mg Äthinylnor= testosteronazetat
Eugynon	0,05 mg Äthinyl= ästradiol	0,5 mg Norgestrel
Enovid (SEARLE,USA)	0,075 mg Mestranol	4,925 mg Noretinodrel
Lyndiol (2,5)	0,075 mg Mestranol	2,5 mg Lynoestrenol

Mit Ausnahme von einer Patientin (D) traten auch bei länger Therapie keine besonderen Nebenwirkungen auf.

Bei dieser einen Patientin stellten sich vor 2 Jahren nach 4monatiger Anovlar-Therapie Gewichtszunahme (+ 6 kg), Übelkeit und Kopfschmerzen ein. Nach 1/2jähriger Pause wurde auf ENOVID umgesetzt. Doch auch hier traten vegetative Störungen in Verbindung mit dem Zyklus ein. Seit einem halben Jahr nahm die Patientin dann LYNDIOL 2,5, welches in den ersten Tagen wiederum Übelkeit und Kopfschmerzen hervorrief. Um die Zeit des Follikelsprunges bekam sie Schmerzen im Stirnhöhlenbereich, Augenbrennen und Migräneanfälle. Deshalb wurde auch dieses Präparat kurz nach der Blutentnahme für unsere Versuche abgesetzt.

Tab. VII: Aminosäurenspektrum im Serum von 9 Frauen unter der Wirkung oraler Ovulationshemmer

♀	A	B	C	D	E	F	G	H	J	Mittelwert	
Alter i.Jahren	38	44	29	25	40	32	34	37	26	X	SX
Tau	18,39	16,77	14,88	14,43	13,52	12,71	16,23	7,3o	18,80	14,78	± 3,49
Har	223,07	200,19	148,71	134,41	214,45	174,45	194,40	205,92	221,51	190,78	± 31,81
Asp	2,07	1,61	1,84	1,38	0,92	1,84	1,85	1,38	2,80	1,74	± o,52
Thr	18,92	12,21	11,20	13,22	14,24	13,02	13,23	10,18	12,04	13,14	± 2,75
Glu	7,13	5,60	6,88	4,33	5,09	5,60	5,61	5,61	9,25	6,12	± 1,44
Pro	21,35	18,44	11,65	23,06	20,38	19,41	24,27	13,59	13,75	18,43	± 4,48
Gly	15,74	11,67	12,08	8,96	8,68	10,18	15,07	6,79	13,66	11,42	± 3,07
Ala	28,26	27,97	18,74	19,93	20,83	25,29	24,55	13,39	21,71	22,29	± 4,77
Cys	21,62	12,81	12,81	13,61	16,02	15,21	16,08	18,32	24,85	16,81	± 4,13
∠-ABS	2,14	2,33	1,00	1,33	2,00	1,00	2,00	2,00	0,69	1,61	± 0,572
Val	22,08	14,13	11,62	13,55	13,94	15,49	14,53	13,56	18,73	15,29	± 3,19
Meth	2,62	3,21	1,75	2,92	2,62	2,04	2,63	2,04	4,03	2,26	± 0,694
Iso	6,23	5,34	3,11	4,45	4,90	5,56	4,45	4,45	6,78	5,03	± 1,09
Leu	15,53	10,13	6,98	9,45	8,33	9,00	9,01	8,11	12,43	9,88	± 2,60
Tyr	6,74	3,21	5,46	5,13	3,21	3,34	2,89	6,74	7,08	4,86	± 2,04
Phe	7,47	5,67	3,58	5,97	6,57	5,67	8,37	6,28	9,67	6,58	± 1,76
Orn	15,79	7,68	8,33	5,92	8,11	9,87	9,65	7,02	8,26	8,95	± 2,84
Lys	31,93	31,93	15,32	13,83	25,12	23,41	21,29	15,33	16,35	21,61	± 7,03
His	11,89	9,52	9,99	12,37	11,90	11,42	13,09	9,99	11,87	11,33	± 1,30
Try	4,35	5,42	3,25	6,50	3,98	2,71	7,59	3,09	5,54	4,93	± 1,69
Arg	6,02	16,57	8,13	12,05	12,96	-	9,04	10,55	7,55	10,35	± 3,41
NH3	1,72	1,72	2,21	1,92	1,65	2,68	2,74	3,57	3,22	2,38	± 0,706

Tab. VIII: Vergleich der Mittelwerte (in µg/ml) freier Aminosäuren, des Taurins, Harnstoffs und Ammoniaks von 18 weiblichen Seren, mit Durchschnittswerten von Frauen, die unter Einfluß von Ovulationshemmern standen (n=9)

	Versuchsseren	Kontrollseren
Tau	14,78	9,95
Har	190,78	178,52
Asp	1,74	1,75
Thr	13,14	12,55
Glu	6,12	6,71
Pro	18,43	25,33
Gly	11,42	14,85
Ala	22,29	21,74
Cys	16,81	19,26
α-ABS	1,61	2,13
Val	15,29	17,85
Meth	2,65	3,40
Jso	5,03	6,84
Leu	9,38	11,59
Tyr	4,86	8,62
Phe	6,58	6,63
Orn	8,95	8,95
Lys	21,61	17,69
His	11,33	9,51
Try	4,93	5,06
Arg	10,35	10,17
NH3	2,38	3,42

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die AS-Konzentration dieses Kollektivs sind in Tabelle VII dargestellt.

Tabelle VIII zeigt den Vergleich dieser Ergebnisse mit den aus Seren unbehandelter Frauen gewonnenen.

Besonders auffallend sind relativ hohe Taurin- und Lysinkonzentrationen in den durch Ovulationshemmer beeinflußten Seren. Sie sind wesentlich höher als bei allen Vergleichskollektiven, sogar höher als in Männerseren. Ähnlich verhalten sich Harnstoff und die ebenfalls zu den Hexonbasen zählenden Aminosäuren Histidin und, weniger, Arginin. Mit Ausnahme von Tryptophan, Ornithin, Phenylalanin, Glutaminsäure, Threonin, Asparaginsäure und Alanin, die sich mehr oder weniger indifferent verhalten, liegen alle übrigen freien AS der normalen Frauenseren in höherer Konzentration vor als in Seren von Frauen, die Ovulationshemmer benutzen. Dies entspricht auch einer neueren Mitteilung von J.CRAFT und J.WISE (127). Besonders gilt das für Prolin Glycin, Cystin, Valin und Tyrosin. Bei zwei der Probandinnen liegen die Taurinwerte über 18 µg/ml Serum und damit fast um die Hälfte höher als der Mittelwert normaler Frauen. Lysin liegt bei zwei Probandinnen mit je 31,93 µg/ml Serum fast doppelt so hoch. Dadurch erniedrigt sich der Valin/Lysin-Quotient auf 0,71 und entspricht damit etwa den Verhältnissen in der FH-Phase. Der Glycin/Alanin-Quotient beträgt 0,51 (70, 90). Die Bedeutung dieser Verschiebung bei Frauen, die Ovulationshemmer benutzen, ist vorläufig unklar.

Physiologisch wichtig ist, daß das indifferente Verhalten der am KREBS-HENSELEIT-Zyklus beteiligten Aminosäuren und die nur geringere Vermehrung der Harnstoffwerte keine nennenswerte Verschiebung der damit verbundenen Stoffwechselvorgänge vermu-

Tab. IX: Vergleich der freien Aminosäuren (µg/ml) des Taurins, Harnstoffs und Ammoniaks im Serum einer Schwangeren (Mens 4) mit den durch Ovulationshemmer beeinflußten Seren (n=9)

AS	Schwangere	m.Ovulationshemmer
Tau	8,38	14,78
Har	110,76	190,78
Asp	1,78	1,74
Thr	11,14	13,14
Glu	5,44	6,12
Pro	10,05	18,43
Gly	7,51	11,42
Ala	20,42	22,29
Cys	12,43	16,81
Z-ABS	1,38	1,61
Val	13,18	15,29
Meth	2,59	2,65
Jso	4,74	5,03
Leu	8,21	9,88
Tyr	4,18	4,86
Phe	5,57	6,58
Orn	2,75	8,95
Lys	14,38	21,61
His	9,81	11,33
Try	5,39	4,93
Arg	7,55	10,35
NH3	2,40	2,38

µg/ml

ten läßt - bzw. daß allenfalls Verschiebungstendenzen durch einen bis jetzt noch nicht bekannten Mechanismus kompensiert werden.

Es liegt nahe, daß die zum Teil recht deutlichen Konzentrationsänderungen auf die spezielle Hormonwirkung der obengenannten Medikamente zurückzuführen sind. "Ovulationshemmer" sind bekanntlich Gestagen/Östrogen-Kombinationspräparate, die in der Lage sind, den Follikelsprung zu unterdrücken und so eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Zustand einer Schwangerschaft hervorzurufen scheinen. Die Hemmung der Ovulation ist aber nicht mit den physiologisch-hormonellen Verhältnissen bei der Gravidität zu vergleichen, da der bei der "physiologischen" Gravidität vorhandene Hormonanstieg nicht vorhanden ist. Schon aus dem Vergleich der Mittelwerte freier AS in Seren von physiologisch Schwangeren mit jenen von Frauen, die mit Ovulationshemmern behandelt wurden, ist zu ersehen, daß, mit Ausnahme von Asparaginsäure und Tryptophan, alle anderen Aminosäuren in der Gravidität in z.T. beträchtlich niedrigerer Konzentration vorliegen (Tabelle IX).

Ob die Ursache allein in der physiologisch höheren AS-Ausscheidung im Urin während der Schwangerschaft zu suchen ist (111,113,3), muß dahingestellt bleiben, da uns parallele Untersuchungen über die AS-Ausscheidung im Urin nicht möglich waren.

Bei Progesteron- bzw. Progesteron/Östrogen-Belastungen bei weiblichen Versuchspersonen durch ZINNEMANN und DOE (126) zeigte sich, daß nach 7tägiger Applikation von je 100 mg Progesteron keine wesentliche Änderung in der Urinausscheidung von freien AS eintrat. Lediglich Taurin und Phenylalanin wurden gering vermehrt ausgeschieden. 7 Tage nach Einnahme von je 100 mg einer Kombination von Östrogen (5 mg Diäthyl-Stilbestriol) und Progesteron, machte sich jedoch eine deutliche Tendenz zur vermehrten AS-Ausscheidung im Urin bemerkbar. Besonders die Taurin-, Histidin- und Lysin-Konzentration im Urin stieg signifikant an. Insgesamt jedoch war die AS-Ausscheidung nach

der kombinierten Östrogen/Progesteron-Zufuhr nicht so hoch wie bei der natürlichen Schwangerschaft. (Das ist verständlich, da die Hormonproduktion bei Gravidität wesentlich höher liegt.) Im letzten Drittel der Schwangerschaft zeigte sich bei 5 Schwangeren durchschnittlich ein genereller Anstieg der AS-Ausscheidung im Urin, besonders Histidin, Threonin, Serin, Asparagin-Glutamin-Komplex, Glycin, Valin, Cystin, Cystathionin, Tyrosin und Äthanolamin. Histidin und Threonin wurden am stärksten ausgeschieden.

Die Plasma-AS zu diesem Zeitpunkt zeigten hingegen eine allgemeine Tendenz zu fallen; dieser Befund konnte sowohl durch ähnliche Versuche von KYLE und HESS (71) mittels Berechnung der Stickstoffbilanz, als auch durch unsere Versuche bestätigt werden.

Bei Untersuchungen von ZINNEMANN und Mitarb. (126) ergab sich kein proportionaler Zusammenhang zwischen der erhöhten Aminoacidurie in der Schwangerschaft und dem relativ geringen AS-Spiegel im Blutplasma bzw. Serum. ARMSTRONG und YATES (3, CHRISTENSEN (25) und SOUPART (113) fanden dagegen eine beachtliche Hyperexkretion folgender AS: Histidin, Glycin, Threonin, Serin, -Alanin, Tyrosin, Phenylalanin, Isoleucin, Arginin und Glutamin, bei allgemein erniedrigten Plasma-AS-Werten. Doch konnten auch sie keine endgültige Aussage darüber machen, ob die allgemein verminderte Plasma- bzw. Serum-Konzentration der Aminosäuren in der Schwangerschaft, zumindest unter anderem, ihre Ursache in der verstärkten Hyperaminoacidurie zu suchen hat.

DISKUSSION

Bei der von uns angewandten Methode der Ionenaustauscher=chromatographie können trotz Beachtung der schon erwähnten Vor=sichtsmaßnahmen Fehler auftreten:

1. durch Pufferschwankungen
2. durch die begrenzte Haltbarkeit des Ninhydrins,
3. beim Ausplanimetrieren der Kurven
4. und schließlich durch technische Mängel der Apparatur selbst.

Die Fehlerbreite der Methode lag bei unseren Analysen um ± 6%. Der Planimeterfehler betrug ± 0,2%. Er könnte bei Amino=säuren mit sehr flachen Gipfeln (wie z.B. Tryptophan) zu Unge=nauigkeiten führen. Da jedoch seit längerer Zeit Versuche mit der gleichen Methodik und also mit der gleichen Möglichkeit von Fehlerquellen gemacht und durchaus vergleichbare Ergebnis=se erzielt wurden, darf eine ausreichende Genauigkeit der Werte angenommen werden.

Ähnliches gilt für die Bedeutung individueller Differenzen. Grundsätzlich können die absoluten Serumwerte der verschiedenen Aminosäuren auch bei gesunden Personen in einem Maße schwanken, das nicht übersehen werden darf. Übereinstimmende Ergebnisse verschiedener Untersucher mit gleicher Fragestellung an klei=nen Kollektiven (z.B. SOUPART (113), OEPEN u. OEPEN (90,93) rechtfertigen aber die Begrenzung orientierender Studien auf zunächst wenige Analysen.

a) Abhängigkeit der AS-Regulation im Serum von verschiedenen Hormonverhältnissen

Im Verhältnis zur Literatur über pathologische Veränderungen des normalen AS-Spektrums im menschlichen Blutplasma- bzw. Serum wurde den Einflüssen geschlechtsspezifischer Regulationen weniger Beachtung geschenkt. Erst in den letzten Jahren berichteten verschiedene Autoren über entsprechende Versuche bzw. Befunde (90,66,111,91). Dabei zeigte sich eine allgemein höhere Konzentration der Serum-AS in Männerseren gegenüber Frauenseren. Höhere Taurin- und Cysteinwerte bei Frauen (90) zeigten sich in unserem Material nicht. Hingegen sind die α-ABS-Werte deutlich, Ammoniak-und Argininwerte in weiblichen Seren mäßig höher als in männlichen. Als Ursache der Konzentrationsunterschiede kommen hormonelle Einflüsse in Betracht. Ob sie im Sinne einer bei Männern überwiegenden androgenen Konstellation der bei Frauen überwiegenden Östrogen/Gestagen-Konstellation ohne weiteres gegenübergestellt werden dürfen, bleibt zu prüfen.

Deutlich kann die hormonabhängige AS-Veränderung aufgrund zyklusspezifischer Befunde demonstriert werden:

In voller Bestätigung der Ergebnisse von SOUPART (111) weist ein allgemein in der FH-Phase erhöhter und in der LH-Phase erniedrigter AS-Spiegel auf eine direkte Abhängigkeit von den entsprechenden Sexualhormonen hin (Tabelle 10). Eine vom Verhalten der übrigen Aminosäuren abweichende Reaktion zeigen Asparaginsäure und Csteinsäure mit deutlicher Erhöhung der Werte in der LH-Phase. Glutaminsäure, Methionin, Phenylalanin, Histidin und Tryptophan verhalten sich mehr oder weniger indifferent.

Tab. X: Vergleich der durchschnittlichen AS-Konzentrationen in FH-Phase und LH-Phase mit den Werten SOUPARTs (111)

	µg/ml Plasma		µg/ml Serum	
AS	Befunde SOUPARTs		eigene Befunde	
	FH-Phase	LH-Phase	FH-Phase	LH-Phase
Tau	11.0	9.9	10.30	9.55
Har	--	--	193.86	158.34
Asp	0.5	0.7	1.41	3.37
Thr	18.8	12.6	12.46	11.21
Glu	5.7	5.4	5.94	5.73
Pro	17.2	13.4	26.35	23.59
Gly	19.0	16.5	15.69	13.35
Ala	29.3	23.7	22.01	18.69
Cys	--	--	17.54	22.37
α-ABS	1.7	1.5	2.78	1.68
Val	22.0	20.8	19.03	17.27
Met	2.9	2.4	3.20	3.56
Iso	6.8	6.4	7.33	6.50
Leu	12.5	11.5	12.25	11.13
Tyr	7.0	6.1	9.59	7.78
Phe	8.5	6.6	6.61	6.51
Orn	6.3	4.2	9.79	7.91
Lys	18.7	14.5	20.33	15.43
His	9.9	8.6	9.48	9.33
Try	--	--	5.02	5.19
Arg	11.1	5.9	10.91	9.09
NH_3	--	--	4.00	3.16

Progesteron-Belastungsversuche von LANDAU und Mitarbeitern (72), mit Gaben von 50 - 100 mg, bei weiblichen Versuchspersonen führte zu erhöhten Stickstoffausscheidungen im Urin, hauptsächlich in Form von stark erhöhter Harnstoffausscheidung. Diese katabole Antwort war nicht durch die Nebenniere beeinflußt, sondern, wie gezeigt wurde, ein Effekt von Progesteron selbst (72,71).

Weitere Versuche mit Steroidhormonen von BERGENSTAL und Mitarb. (7) und ZINNEMANN und Mitarb. (126) zeigten nach Gaben von Progesteron eine mäßige Zunahme der Urinausscheidung von Aminosäuren, während nach täglicher Zufuhr einer Kombination von 100 mg Progesteron und 5 mg Diäthylstilbestrol die Urinausscheidung von Aminosäuren eine generelle Tendenz zur Zunahme während dieser Versuche nach sich zog.

Die Serum- bzw. Plasma-AS zeigten hingegen bei Progesteronzufuhr allein nur eine geringe Tendenz zu fallen; das galt hauptsächlich für Threonin, Alanin, Cystein, Ornithin, Arginin, Histidin, Glycin, Prolin und Serin. Phenylalanin, Glutaminsäure, Valin und Leucin stiegen leicht an.

Nach Gaben von Progesteron-Östrogen-Kombinationen zeigten die Plasma-AS einen noch deutlicheren Abfall. Nur mit Ausnahme von Taurin und Trheonin, die ein indifferentes Verhalten zeigen, liegen alle anderen AS z.T. erheblich nach dieser Behandlung mit Hormonkombinationen niedriger. Das gilt besonders für Serin, Citrullin, Glycin, Alanin, Valin, Ornithin, Lysin und Arginin.

Die schwangerschaftstypischen Veräanderungen des Aminosäurenmusters im Serum wurden des öfteren untersucht (3,11,25,90, 121,111,113,123). Es besteht eine deutliche Verminderung aller

Aminosäuren, des Harnstoffs, Taurins und Ammoniaks im Serum während der Schwangerschaft. Doch bleibt dieses Konzentrations=gefälle während der gesamten Schwangerschaftsdauer nicht etwa konstant, sondern unterliegt Schwankungen, sowohl der Serum-AS als auch der Urinausscheidung, die auf die Abhängigkeit diesef Veränderungen von den jeweiligen Hormonverhältnissen hindeutet (SOUPART, 111,112). Während die AS-Ausscheidung im Urin etwa proportional der Schwangerschaftsdauer bis zu einem Maximum in der Lactationsphase zunimmt (besonders Histidin, Glutamin, Serin, Tyrosin, α-Alanin und Treonin (111,3)), findet sich bei den Plasma- bzw. Serum-AS ein biphasischer Verlauf: Der am Anfang der Schwangerschaft zwar gegenüber normalen Ver=hältnissen schon erniedrigte AS-Spiegel sinkt etwa im zweiten Drittel der Schwangerschaft noch weiter ab, um gegen Ende der Zeit mit einem Maximum in der Lactationsphase wieder anzustei=gen (111). Asparaginsäure jedoch scheint normalerweise im Schwangerenserum in höherer Konzentration vorzuliegen. Eine weitere Ausnahme soll Glutamin betreffen, das jedoch hier nicht bestimmt wurde. Dagegen sind Tryptophan und Histidin in unse=ren Analysen erhöht.

Im Gegensatz zu diesen Befunden fanden ARMSTRONG und YATES (3) nicht nur eine allgemeine Steigerung der Urinausscheidung annähernd aller AS, sondern auch, und das ist bemerkenswert, eine auffallende Steigerung des Serum-Threonins während der Schwangerschaft bis zur 3fachen Konzentration in der 32. Schwangerschaftswoche; und dies bei gleichzeitig stark zuneh=mender Threonin- und Histidinausscheidung im Urin (von 14,2mg pro 24 Std. in der 4. Schwangerschaftswoche auf 255 mg pro 24 Std. in der 32. Schwangerschaftswoche). Außerdem fiel eine

im Laufe der Schwangerschaft abnehmende Ausscheidung von Taurin auf, dessen Urinkonzentration von 60,4 mg pro 24 Std. vom Anfang der Schwangerschaft auf 38 mg pro 24 Std. in der 8. Woche post partum abfiel.

Dieses Verhalten des Taurins könnte folgendermaßen interpretiert werden: WOOLF und NORMAN (124) fanden, daß fetaler Urin, Nabelschnurblut und Urin von Säuglingen während der ersten Lebenstage hohe Taurinwerte enthalten. Bei älteren Kleinkindern und jüngeren Kindern wurden nur sehr kleine Mengen ausgeschieden. Auf der anderen Seite ist es bekannt, daß auch (Mutter-)Milch hohe Taurinkonzentration enthält (ARMSTRONG und Mitarb. (3)). Aus diesen beiden Gründen könnte die Möglichkeit angenommen werden, daß die Mutter während der Schwangerschaft ihre Taurinproduktion in normaler Höhe fortsetzt, daß aber hohe Taurinmengen in Placenta und Fetus konzentriert werden. Weiter wäre zu folgern, daß Kleinkinder und junge Kinder keine adaequaten Mengen von endogenem Taurin produzieren können und daß die fetale Konzentration und die hohen Werte in der Muttermilch dieser Aminosäuren auf ihre essentielle Funktion hindeuten.

Der Mechanismus für die Steuerung des AS-Spektrums während der Schwangerschaft soll einmal auf den erhöhten Verbrauch der essentiellen mütterlichen Plasma-AS durch den Fetus zurückzuführen sein. Jedenfalls wurde nachgewiesen, daß mit Ausnahme von Prolin, das fetale Serum wesentlich höhere AS-Konzentrationen aufweist als mütterliches Serum (46,79,123).

Demnach werden die Aminosäuren des Feten nicht durch Diffusion zugeführt, sondern der diaplazentare Transport muß aktiv unter Energieverbrauch erfolgen. Die Leistungsfähigkeit dieses Mechanismus kann, wie MISCHEL (81) zeigte, durch überhöhte

Zufuhr von Aminosäuren gesteigert werden, ist aber bei einer gewissen Transportleistung limitiert. Außerdem ist dieser Transportmechanismus stereospezifisch, d.h. der Transport der L-Aminosäuren wird gegenüber den unphysiologischen D-Aminosäuren eindeutig bevorzugt.

GLENDENING und Mitarb. (46) hatten schon früher diesen auffallenden Befund erhoben und folgende Wege des Aminosäurenaustausches in der Schwangerschaft postuliert:

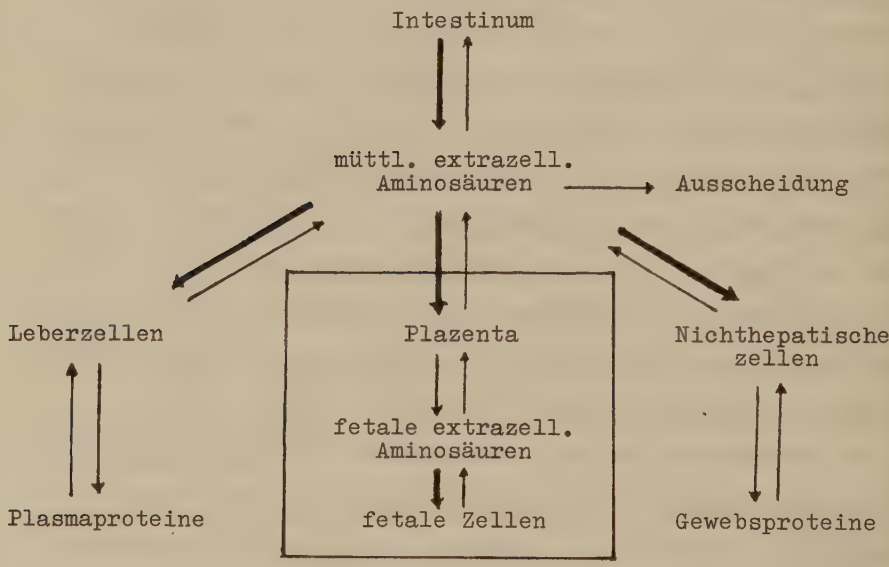


Abb. 6: Austauschwege von Aminosäuren in der Schwangerschaft. Die starken Pfeile markieren Stellen verstärkten Transfers

Daß dieser intrazelluläre Transport- bzw. Austauschmechanismus zu einem großen Teil unter hormoneller Kontrolle steht, ist auch schon früher von CHRISTENSEN (26) vermutet worden. Er stellte fest, daß z.B. die AS-Aufnahme in die Leberzellen

durch Hydrocortison erhöht wird und so den AS-Metabolismus, die Harnstoffbildung und vermutlich die Proteinbiosynthese und Gluconeogenese steigert.

Auf der andern Seite bringt SOUPART (111) die erniedrigte Plasma-AS-Konzentration mit der stark erhöhten Aminoacidurie in Zusammenhang, die er folgendermaßen erklärt:

Die Aminoacidurie in der Schwangerschaft resultiert aus einer Überforderung der Kapazität der tubulären Rückresorption hauptsächlich folgender AS: Histidin, Glycin, Threonin, Serin, α-Alanin, Tyrosin, Phenylalanin, Isoleucin, Arginin und Glutamin. Diese Überflutung der Tubuli resultiert nicht etwa aus einer Anhäufung der Plasma-AS, sondern durch einen Anstieg der glomerulären Filtration, die einer proportionalen Vermehrung der Quantität der zur tubulären Resorption angebotenen AS folgt. einer so starken Überlastung folgt sekundär eine Verminderung der Kapazität der tubulären Rückresorption dieser AS.

Dadurch soll schließlich ein zweiter Mechanismus vom "renalen Typ" auf den initialen Mechanismus des Überangebotes aufgepfropft werden.

Die Steigerung der glomerulären Filtration wurde als Folge einer Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde betrachtet. Wie schon erwähnt, führten Hydrocortisonversuche von CHRISTENSEN (26) zu gesteigertem AS-Metabolismus, im Sinne einer vermehrten Harnstoffbildung, gesteigerter Proteinbiosynthese etc. Ähnliche Versuche von SOUPART (111) zeigten, daß bei täglicher oraler Applikation von 100 mg Hydroxortison bei männlichen Probanden, nach 7 Tagen ein allgemeiner Abfall der Plasma-AS in Begleitung einer Hyperexkretion der AS im Urin auftrat. Dieses Phänomen ist mit jenem vergleichbar, das während der Schwanger-

schaft beobachtet wurde.

Auch Östradiol bzw. Östradiolbenzoat wurde auf seine Wirkung auf die AS-Ausscheidung im Urin und die AS-Plasma-Konzentration geprüft. Erstaunlicherweise zeigte sich nach 6tägiger Zufuhr von Östradiolbenzoat (25 mg pro Tag, i. m.) eine beträchtliche Hyperexkretion freien Glycins, jedoch ohne bemerkenswerte Beeinflussung der übrigen AS auf die Urinausscheidung. Die Glycin-Ausscheidung hatte ihr Maximum am 3. Tag (also nach Zufuhr von insgesamt 75 mg Östradiolbenzoat). Zu diesem Zeitpunkt betrug die Glycin-Ausscheidung das 6fache des Durchschnittes der Kontrollwerte (264 mg pro 24 Std. gegenüber 42mg pro 24 Std.).

Im Plasma hingegen fiel freies Glycin zur gleichen Zeit von 13,6 auf 9,9 µg/ml Plasma ab. Von den anderen freien Aminosäuren im Plasma sank nur noch Ornithin in etwa gleichem Verhältnis ab (10,5 auf 3,3 µg/ml Plasma). Threonin und Prolin stiegen nach 6 Tagen Östradiol-Zufuhr von 10,5 auf 22,0 µg/ml, bzw. von 7,9 auf 17,7 µg/ml Plasma an.

Da die stark erhöhte Glycin-Ausscheidung weder auf ein erhöhtes Plasma-Angebot zurückzuführen ist - denn alle Plasma-AS änderten während der Östrogeneinwirkung ihre Konzentration kaum -, noch auf eine erhöhte glomeruläre Filtration - denn die Ausscheidung der anderen AS wurde ebenfalls nicht verändert -, kann also nur eine spezifische, hormonabhängige Hemmung der tubulären Rückresorption für Glycin angenommen werden. Ähnliche Verhältnisse treffen für die bemerkenswert frühe und zugleich starke Hyperexkretion von Histidin (und Threonin (3)) aährend der Schwangerschaft zu.

Gerade hier kann der hormonelle Steuerungsmechanismus an

einem Beispiel deutlich gezeigt werden: Bei einer Schwangeren nahm die Histidin-Ausscheidung im Urin physiologischerweise bis zu einem Maximum in der 5. - 9. Schwangerschaftswoche zu. Dann aber, am Ende des zweiten Drittels der Schwangerschaft nahm sie plötzlich, nach einem Spontanabort, wieder rapide ab. Dies konnte nur als Folge der plötzlich veränderten Hormonkonstellation erfolgen.

Am Beispiel der beiden obengenannten Hormone, speziell des Hydrocortisons, wurde also gezeigt, daß die Hyperaminoacidurie, aber auch die Veränderung der Plasma- bzw. Serum-AS, während der Schwangerschaft entscheidend von spezifischen Hormonwirkungen beeinflußt werden.

b) Chemie und Pharmakologie der zur Ovulationshemmung verwandten Gestagen-Östrogen-Kombinationen

Die chemischen Formeln der wesentlichsten Östrogene und Gestagene, die kombiniert zur Ovulationshemmung verwandt werden, gehen aus Abb. 7 hervor (aus HALLER (48)).

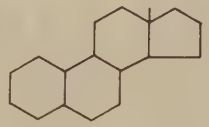
Wenn man von dem Testosteron-Derivat Dimethyl-ethisteron absieht, entstammen die z.Zt. für die Indikationen einer Ovulationshemmung gebräuchlichen Gestagene zwei Körperklassen, den Östran- bzw. 19-nor-Testosteronderivaten und den Abkömmlingen des 17 α-Hydroxyprogesteronacetat.

Als Östrogene wurden bisher 17 α-Äthinyl-Östradiol-3-Methyläther (Mestranol) und das freie 17 α-Äthinyl-Östradiol verwandt (s. HALLER (48) und Abb. 7).

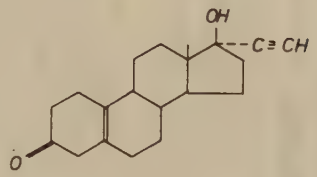
Über den Stoffwechsel der neuen synthetischen Progestagene ist noch wenig bekannt. Es ist durchaus möglich, daß nicht den

G E S T A G E N E

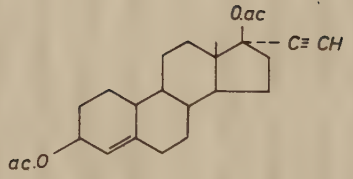
a. Östran- bzw. 19-nor-testosteronderivate



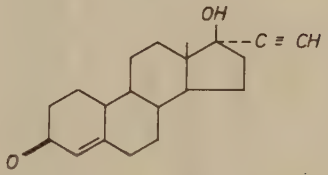
Östran



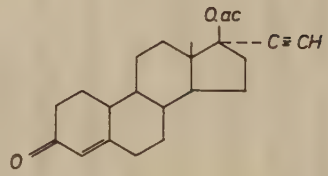
17α-Äthinyl-$\Delta^{(5-10)}$-östren
17β-ol-3-on
Norethinodrel



17α-Äthinyl-Δ^{4}-östren-3β,
17α-diol-diacetat
Ethinodioldiacetat

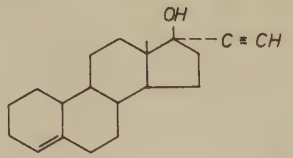


17α-Äthinyl-Δ^{4}-östren-17α-ol-3-on.
17β-Äthinyl-19-nor-testosteron
Norethisteron, Norethindron

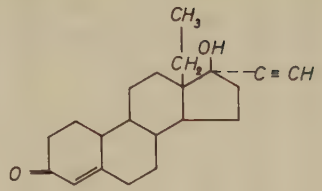


17α-Äthinyl-Δ^{4}-östren-17β-ol-3-on-
17β-acetat-17 -Äthinyl-19-nor-
testosteronacetat
Norethisteronacetat

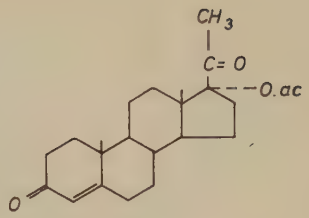
b. 17 -Hydroxyprogesteronacetatderivate



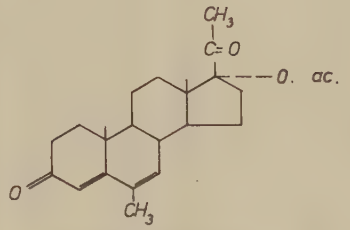
17α-Äthinyl-Δ^4-östren-17β-ol.
Lynestrenol



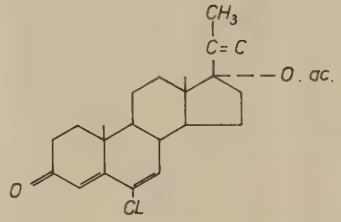
DL-13-Äthyl-17-hydroxy-4-gonen-3-on.
Norgestrel



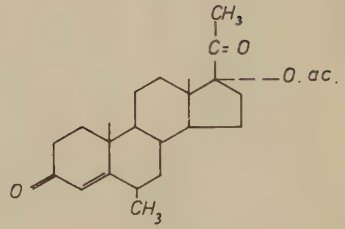
17α-Hydroxyprogesteron=acetat



17α-Acetoxy-6-methyl-Δ^6-progesteron
Megestrol-acetat

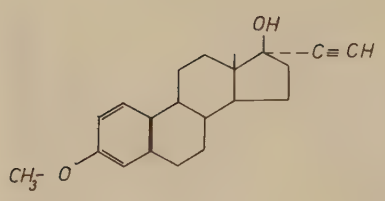


17α-acetoxy-6-chlor=progesteron
Chlormadinon

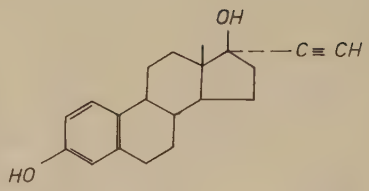


6α-Methyl-17β-hydroxy=progesteronacetat
Medroxyprogesteronacetat

Ö S T R O G E N E



17α-Äthinylöstradiol-3-methyläther



17α-Äthinylöstradiol

Hormonen selbst, sondern ihren Metaboliten die eigentliche ovulationshemmende Wirkung zukommt. Viele Befunde sprechen dafür, daß man nicht einen allgemein gültigen Wirkungsmechanismus für alle klinisch angewandten Substanzen annehmen kann, sondern daß es sich hier um eine Vielzahl von Faktoren handelt, die bei dem einen oder anderen Präparat in unterschiedlichem Maße an der Erzeugung einer funktionellen Sterilität beteiligt sind (HALLER (47,48)). Es ist weiterhin anzunehmen, daß durch unterschiedliche Dosierung auch die eine oder andere Komponente, z.B. zentrale Wirkung, oder Einwirkung auf die periphere Inkretion mehr in den Vordergrund gerückt wird oder auch wegfällt.

c) Ovulostatischer Wirkungsmechanismus

Über eine spezielle Wirkung von oralen Antikonzeptiva auf das AS-Muster im Serum war bis jetzt in der Literatur nichts bekannt. Tabellarische Ergebnisse über Östrogen-Progesteron-Belastungsversuche hatten andere Untersuchungsziele und entsprachen nicht vergleichbaren Versuchsbedingungen (7,72,111, 126,127).

Die Wirkung der Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate erfolgt über eine Bremsung der hypophysären Gonadotropinsekretion (19), vor allem durch Unterdrückung des LH-Anstieges vor der Ovulation (18,20), durch Verhinderung der Sekretion eines "LH-releasing-factors". Es wird angenommen, daß ähnlich wie unter der Wirkung der Östrogene und Gestagene in der Gravidität, nämlich durch Fehlen zentraler Impulse, Hemmung der Follikelreifung induziert wird (45). Ob darüber hinaus noch eine direkte Wirkung auf das Ovar genommen werden darf - etwa durch Beeinflussung von Enzymsystemen - ist z.Zt. noch nicht entschieden (95,87).

Auf die Ovulationshemmende Wirkung kann durch Bestimmung der Hormonausscheidung im Harn geschlossen werden: Der im normalen Zyklus zu findende Gonadotropingipfel in der Zyklusmitte und die Pregnandiol-Ausscheidung in der LH-Phase bleiben aus (102,101,87). Außerdem wurde das funktionelle Ruhestadium der Ovarien mit Hilfe von Laparotomien nachgewiesen (87): reife Follikel und frische Corpora lutea fehlten. Hinzu kamen Biopsien des Endometriums (87).

Ungeeignet zur Analyse der Wirkung von Ovulationshemmern ist die Messung der Basaltemperatur, da das in Ovulationshemmern enthaltene Gestagen seinen thermogenetischen Effekt schon zu Beginn des Zyklus ausübt (Erhöhung der Basaltemperatur).

Einen Überblick über die relativen Konzentrationen der weiblichen Sexualhormone während des normalen weiblichen Menstruationszyklus zeigt die folgende Abb. 8.

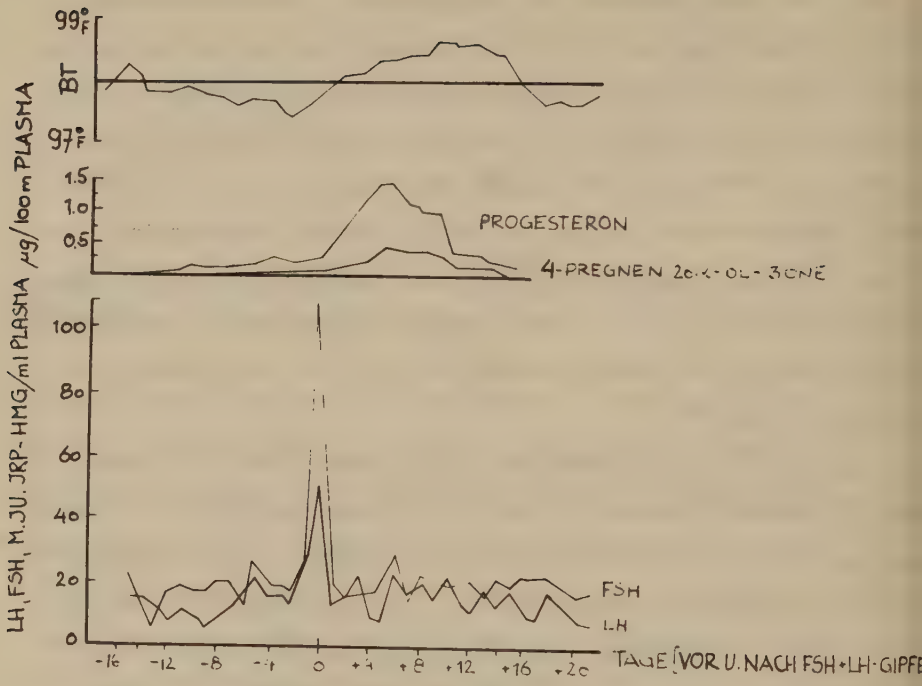


Abb. 8: Beziehung zwischen FSH, LH, Basaltemperatur und Progesteron im Plasma (SAXENA u. Mitarb. 106)

Für den zyklischen Verlauf ist in erster Linie die Stimulation des Ovars durch die Hypophyse und die Rückwirkung der Ovarialhormone auf die Hypophyse verantwortlich. Bei einem bestimmten Verhältnis ICSH/FSH kommt es zum Follikelsprung und Ausbildung des Corpus luteum (18).

Abb. 9 zeigt das Verhalten der Pregnandiolausscheidung im Harn bei normalem Zyklus gegenüber einem von Ovulationshemmern beeinflußten weiblichen Zyklus. Es ist deutlich zu ersehen, daß die Ausscheidung des Pregnandiolkomplexes während

der Progesteronphase im Vergleich zum normalen Zyklus aus=
bleibt. (Vergleiche auch Abb. 10.)

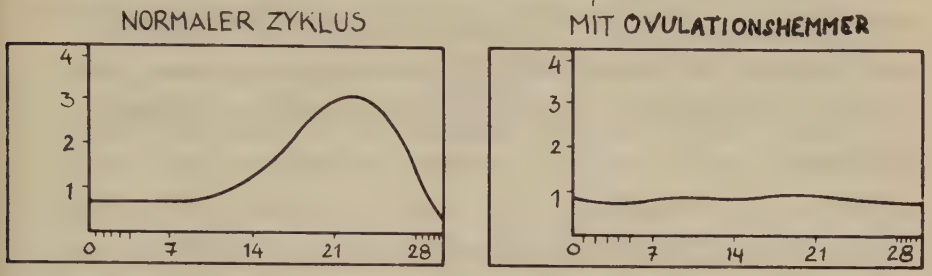


Abb. 9: Ausscheidung des Pregnandiolkomplexes mit und ohne orale Ovulationshemmer

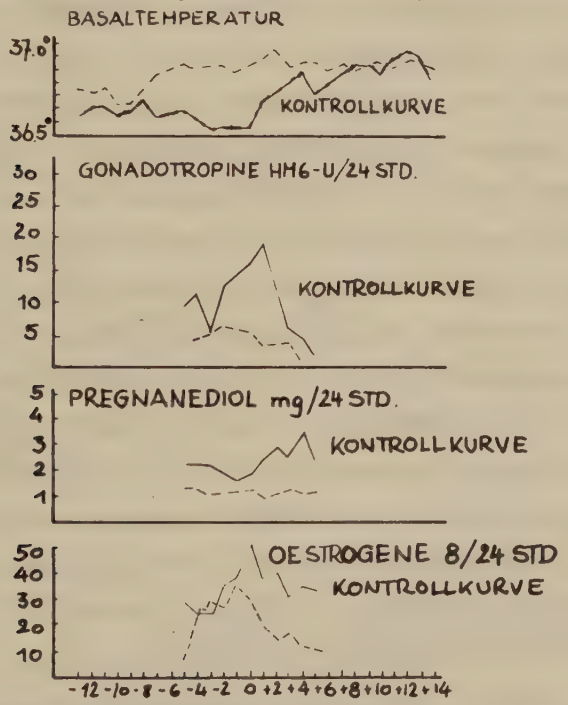


Abb. 10: Wirkung von Northisteronacetat + Äthinylöstradiol auf die Urinausscheidung der Hypophysengonadotro= pine, der Pregnanediols und der Östrogene (Östra= diol + Östron + Östriol)
(Untere, gestrichelte Linien beziehen sich auf die Versuchszyklen, ausgezogene Linien auf Kontrollzyklen)
BUCHHOLZ u. Mitarb., 21)

Wie schon erwähnt, ist der auffallendste Befund bei unseren Ergebnissen bezüglich des Einflusses von Ovulationshemmern auf die freien Serum-AS, die durchweg hohe Taurin-Konzentration. Auch Histidin und besonders Lysin liegen deutlich höher als in normalen Frauenseren. Andere Ergebnisse erzielten ZINNEMANN und Mitarb. (126), die nach 7tägiger Applikation von je 100 mg einer Östrogen/Progesteron-Hormonkombination bei männlichen Probanden zwar eine erhöhte Taurin-, Histidin- und Lysinausscheidung im Urin fanden, jedoch keine Erhöhung im Plasma. Im Plasma erhöhte sich lediglich Taurin; Histidin und Lysin lagen in niedrigerer Konzentration vor. Vielleicht muß hier berücksichtigt werden, daß Plasma untersucht wurde und nicht Serum. Außerdem müssen eventuell Unterschiede der zugeführten Substanzen bei der Beurteilung dieser Abweichungen berücksichtigt werden. Es konnte sowohl von ZINNEMANN als auch von uns eine allgemeine Tendenz zur Erniedrigung der durchschnittlichen AS-Konzentrationen im Plasma bzw. Serum festgestellt werden (s. Tabelle 11), wenn auch die Konzentrationsdifferenzen für mehrere AS unterschiedlich sind. Die Zusammensetzung der Hormonkombinationen von ZINNEMANN wich jedoch wesentlich von den bei unseren Probandinnen verwandten Antikonzeptions-Präparaten ab (100 mg Progesteron / 5 mg Diäthylstilbestrol im Gegensatz zu etwa 0,5 mg Gestagen / 0,05 - 0,07 mg Östrogenkomponente). Auch J. CRAFT und J. WISE (127) fanden neuerdings mittels der -Amino-Stickstoff-Bestimmung im Plasma, bei Frauen, die Bynovlar bzw. Anovlar (Schering) einnahmen, eine Abnahme der Plasma-Aminosäuren. Wie H. und I. OEPEN (88) bei einem Serum-Plasma-Vergleich feststellten, spielen auch Plasma/Serum-Differenzen eine Rolle. Die deutlichsten Unterschiede betrafen die

Tab. XI: Hormonwirkung auf die Serumkonzentration freier Aminosäuren, des Taurins, Harnstoffs und Ammoniaks

(nach ZINNEMANN)

	Östrogen	Progesteron	Östrogen Progesteron	Progesteron Östrogen
	FH-Phase	C.L.-Phase	Ovulations= hemmer	Schwangerschaft
Tau	+ (NS)	-	+ +	-
Har	+	-	+	-
Asp	- (NS)	+	- (NS)	+ (NS)
Thr	- (NS)	-	+	-
Glu	- (NS)	-	-	-
Pro	+ (NS)	-	-	-
Gly	+	-	-	-
Ala	+	-	+	-
Cys	-	+	-	-
α-ABS	+	-	-	-
Val	+	-	-	-
Met	- (NS)	+ (NS)	-	-
Iso	+	-	-	-
Leu	+	-	-	-
Tyr	+	-	-	-
Phe	- (NS)	-	- (NS)	-
Orn	+	-	-	-
Lys	+	-	+ +	-
His	- (NS)	-	+	+ (NS)
Try	- (NS)	+ (NS)	-	+ (NS)
Arg	+	-	+	-
NH_3	+	-	-	-

(+) oder (-) bezeichnet Anstieg bzw. Abfall gegenüber normalen Frauenseren
(NS) = nichtsignifikante Veränderung

Hexonbasen Ornithin und Arginin und nach Hydrolyse Asparagin=
säure, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Isoleu=
cin, Leucin, Tyrosin und Phenalalanin, die alle im Serum in
höherer Konzentration vorliegen als im Plasma. Taurin jedoch
liegt sowohl vor als auch nach Hydrolyse im Serum in erheblich
höherer Konzentration vor als im Plasma. Ein genauer Vergleich
ist also nur mit Vorbehalt anzustellen. Gerade die relativ
hohe Progesteronzufuhr führt nach Untersuchungen von LANDAU
und Mitarb. (72) zu veränderten Stoffwechselbedingungen: Nach
50 mg Progesteronzufuhr - diese Menge liegt noch im physiologi=
schen Bereich (50 - 100 mg während der LH-Phase) - zeigte sich
eine mäßige Zunahme der Stickstoffausscheidung im Urin, bei
kaum veränderter AS-Ausscheidung. Bei Zufuhr von 100 mg Pro=
gesteron erfolgte zwar auch keine wesentlich stärkere AS-Aus=
scheidung im Urin, doch zeigte sich ein bedeutend höherer
Stickstoffverlust, hauptsächlich in Form von Harnstoff, der
auf einen Protein-Katabolismus hindeutete. Es wurde gezeigt,
daß diese katabole Antwort auf die Progesteronzufuhr nicht
durch die Nebenniere hervorgerufen war, und außerdem ließ sich
kein Anhalt finden, daß eine gesteigerte Schilddrüsentätigkeit
aus der Progesteronzufuhr resultierte. Man schloß daraus, daß
der vermehrte Proteinkatabolismus ein Effekt des Progesterons
selbst war. Zwar konnte, wie schon bemerkt, keine Bestimmung
der Stickstoffausscheidung im Urin vorgenommen werden, doch
kann nach Ansicht von KRAUT und ZIMMERMANN (70) das Valin-
Lysin-Verhältnis im Plasma bzw. Serum Auskunft über die momen=
tane Stoffwechsellage geben (s. Abb. 11).

Tatsächlich zeigte sich unter Ovulationshemmern durch=
schnittlich eine starke Erniedrigung des Valin/Lysin-Quotienten

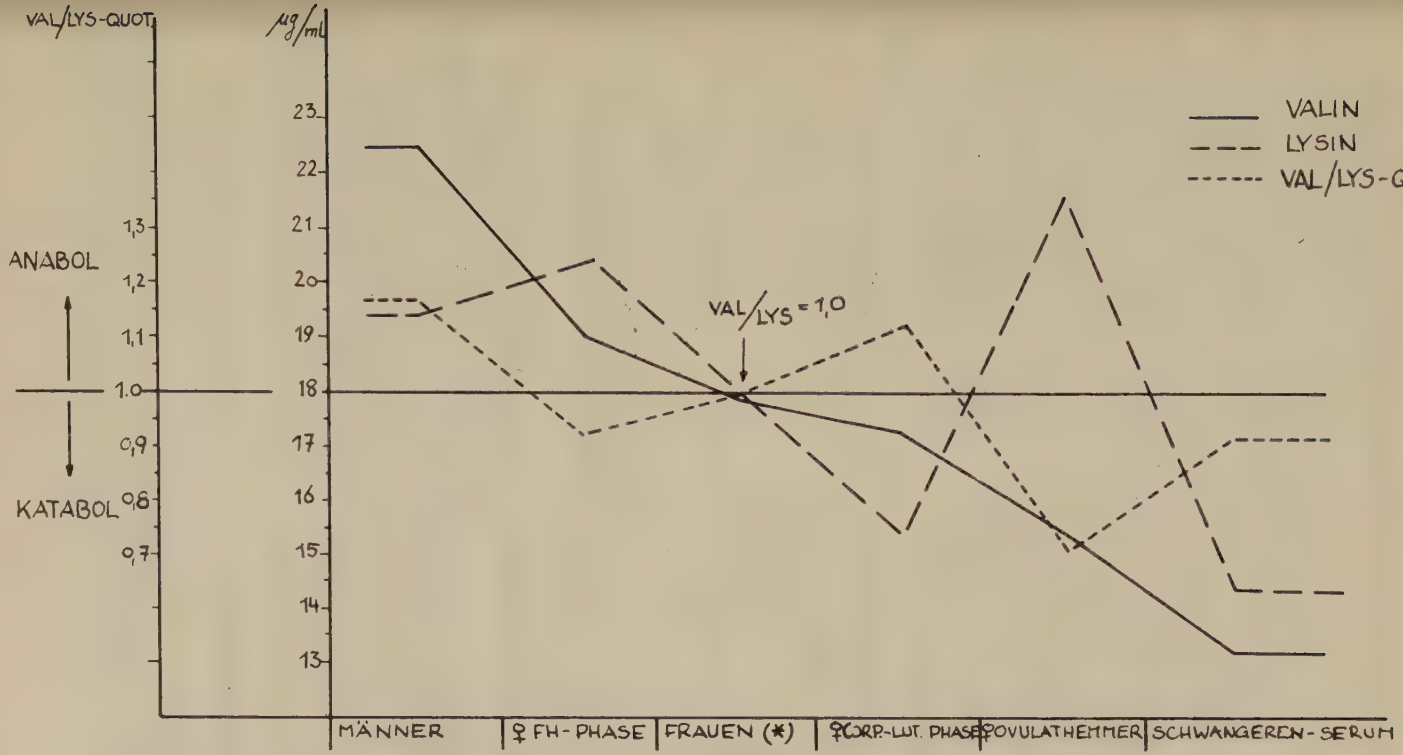


Abb. 11: Veränderung des Valin-Lysin-Quotienten im menschlichen Serum unter verschiedenen hormonellen Bedingungen. (Die Valin-Kurve entspricht in etwa dem durchschnittlichen Verhalten aller übrigen AS.)
(*) = Mittelwert aus allen Seren weiblicher Versuchspersonen, die keine Ovulationshemmer einnahmen.

auf 0,71 und damit ein eindeutiger kataboler Effekt. Diese katabole Stoffwechsellage scheint der bei manchen Frauen unter Medikation von oralen Ovulationshemmern beobachteten Gewichtszunahme zu widersprechen. Als Erklärung könnte eine durch veränderte Zusammensetzung der Serumproteine bedingte Ödemneigung angenommen werden (OEPEN und FUCHS (93)). Daß nämlich eine auffallende Veränderung der Serumproteine unter Einfluß von Ovulationshemmern gefunden wird, konnte DOHRMAN und GIFFELS (33) am Beispiel des Anovlar nachweisen. Sie fanden eine Verschiebung des Eiweißspektrums schon nach kurzzeitiger Behandlung zugunsten der α_1-, α_2- und β-Globuline:

	normaler Zyklus	mit Ovulationshemmer
Albumin	55,6 ± 1,4 %	52,8 ± 1,1 %
-Globulin	4,2 ± 0,3 %	5,1 ± 0,8 %
-Globulin	7,9 ± 0,5 %	9,7 ± 0,8 %
-Globulin	12,9 ± 0,6 %	13,9 ± 0,4 %
-Globulin	19,6 ± 1,0 %	18,3 ± 0,6 %

Die Zunahme der α- und β-Globuline soll danach statistisch signifikant sein ($p < 0{,}02$).

Mitteilungen von ROBERTSON und Mitarb. (103) bestätigten die Verschiebung des Eiweißspektrums im Serum unter Ovulationshemmern: Albumin und der Albumin/Globulin-Quotient waren vermindert, während die α- und β-Globulinfraktionen deutlich anstiegen. Daß diese Veräanderungen auf Aktivitätssteigerungen von Enzymen zurückzuführen sind, ist zu vermuten (33), bleibt aber noch zu klären.

d) Biochemischer Wirkungsmechanismus der Sexualhormone, speziell der Östrogene

Die Frage der eigentlichen biochemischen Wirkungsweise der Sexualhormone auf die bisher beschriebenen Veränderungen ist bisher offengeblieben, da mit wenigen Ausnahmen nur theoretische Vorstellungen über den genauen Wirkungsmechanismus in der Literatur vorhanden sind. Man muß, wenn man die hormonellen Angriffspunkte zu finden sucht, streng zwischen der spezifischen, hormonell-chemischen Primärwirkung und der für uns in vivo faßbaren physiologischen Sekundärwirkung unterscheiden (KARLSON,(61,63)). Ist nun nach der "biochemischen Wirkungsweise der Hormone" gefragt, so muß von jedem diskutierten Primärprozeß verlangt werden, daß er die physiologische Wirkung erklärt.

Über die biochemische Wirkungsweise der Hormone gibt es z.Zt. 3 generalisierende Theorien (aus KARLSON (60,61,63)):

1. Die Hormone wirken durch Beeinflussung (Aktivierung oder Hemmung) bestimmter Enzymsysteme in der Zelle.
2. Die Hormone bewirken in erster Linie Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran oder der intrazellulären Strukturen (z.B. Mitochondrien)
3. Die Hormone wirken durch Aktivierung oder Hemmung bestimmter Genorte; durch deren Aktivität werden die weiteren Reaktionen in Gang gesetzt.

Diese drei Theorien schließen sich nicht unbedingt gegenseitig aus.

Alle drei Theorien wurden durch vereinzelte Befunde bewiesen.

1. So die Beeinflussung von Enzymsystemen durch DISCHERL (31), MARTIUS und HESS (78) und, bezüglich der Östrogene VILLEE (120),

der ein sog. Transhydrogenase-System zwischen Östron und Östradiol entdeckte, dessen Verwertbarkeit jedoch zur Erklärung des hormonellen Wirkungsmechanismus neuerdings umstritten ist. Wesentlich besser gesichert erscheint die Wirkung von Adrenalin und Glucagon auf das Phosphorylasesystem (63).

2. Hormonwirkung durch Permeabilitätsveränderung der Zellmembran konnte erstmals 1954 am Beispiel des Insulins exakt bewiesen werden (LEVINE (74)). Ebenfalls Permeabilitätsveränderungen rufen ACTH (HECHTER (53)), Thyroxin (LEHNINGER (73)) und Adiuretin hervor, an dessen Beispiel SCHWARTZ (108) und RASMUSSEN und Mitarb. (99) den Mechanismus der Permeabilitätsänderung diskutiert haben.

3. Der dritte, sog. "Lehrsatz" über die Hormonwirkung geht unmittelbar auf Beobachtung zurück. CLEVER und KARLSON (28,23,64) beobachteten bei Riesenchromosomen ein sog. "Puffing"-Phänomen. Das "Puffing" ist Ausdruck der Genaktivität (5,39). Bei Gaben von Ecdyson (23,64) bei der Mücke Chironomus tentans fanden CLEVER und KARLSON (28), daß ein bestimmtes Gen auf dem I. Chromosom aktiviert wird, d.h. das "Puffing" zeigt. Man weiß andererseits, daß dasselbe Gen stets aktiv wird, wenn die Larve in die Verpuppungsphase eintritt; dieser Entwicklungsschritt wird von dem obengenannten Hormon ECDYSON kontrolliert.

Diese Beobachtung hat eine entscheidende Bedeutung für die Erklärung der Hormonwirkung als Steuerung der Proteinbiosynthese, wie das folgende Schema zeigt:

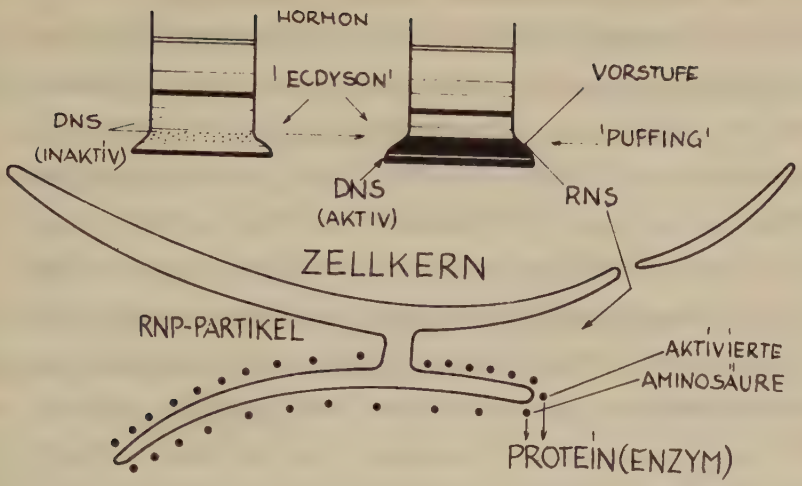


Abb. 12: Hormonwirkung durch Genbeeinflussung (aus KARLSON (61))

Die Steuerung der Gen-Funktion bzw. der "Gen-Aktivität" durch Hormone muß als erste hormonabhängige Reaktion die Pro= duktion von m-RNS (m = Messenger-RNS deshalb, da diese RNS die "Information" vom Zellkern (von der DNS) in das Zellplas= ma (auf Ribosomen) trägt, oder Matrizen-RNS, da sie als Matri= ze für Proteinsynthese dient) in Gang setzen und in der Folge im Zytoplasma spezifische Proteine (und Enzyme) bilden.

Es wird angenommen (JAKOB und MONOD, (56)), daß im normalen Zellkern der größte Teil der Gene durch einen "Repressor" blockiert ist. Durch das Hormon wird nun einer der Represso= ren in seiner physikalisch-chemischen Eigenschaft so verändert, daß er seine Funktion, die Unterdrückung der DNS, nicht mehr auszuüben vermag. Als sichtbarer Ausdruck entwickelt sich nun an der Stelle, wo der Repressor fehlt, also dort, wo das Hor= mon eingewirkt hat, das sog. "Puffing-Phänomen". Nach einer Hypothese von JACOB und MONOD, die im wesentlichen auf expe=

rimentelle Beobachtungen gestützt ist, gibt es außer den Operator-Genen (Operons = aktivierte Gen-Gruppe) und Struktur-genen noch Regulator-Gene, deren Aufgabe es ist, die Regulation der Proteinbiosynthese zu übernehmen. Letztere sind für die Bildung von Repressor-Molekülen verantwortlich, die die Struktur-Gene blockieren und damit die Synthese der Matrizen-RNS verhindern. Der Repressor kann aber mit dem "Induktor", d.h. mit dem Substrat oder Substratanalogon (Hormon), reagieren. Damit ist die Blockierung des Struktur-Gens aufgehoben, und die Synthese der m-RNS und damit der Proteinsynthese kann beginnen (siehe Abb. 13).

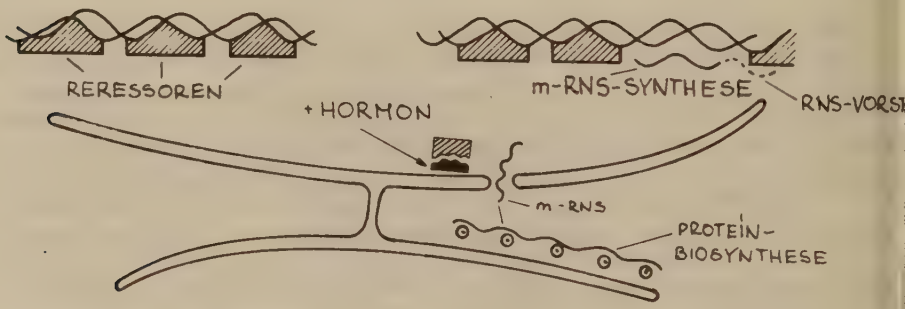


Abb. 13: Steuerung der Genfunktion durch Hormone (aus KARLSON (61) nach JACOB und MONOD)
links: Gen-Blockierung der Repressoren
rechts: Aufhebung der Repressor-Wirkung durch ein Hormon, unter Bildung von m-RNS
unten: Proteinbiosynthese an den Ribosomen im Zytoplasma

Postuliert man nun, daß die unter der Wirkung von Hormonen gebildete RNS gleich m-RNS ist und daß diese m-RNS dann in das Zytoplasma gelangt, so wird sich diese m-RNS mit den Ribosomen

verbinden und die Maschinerie der Proteinbiosynthese in Gang setzen. Als letztes Ergebnis der Hormonwirkung auf biochemischer Ebene wird man somit die Synthese eines spezifischen Proteins, z.B. eines Enzym-Proteins, erwarten dürfen (KARLSON (61)).

Die nähere Betrachtung des Wirkungsmechanismus der in Ovulationshemmern enthaltenen Hormonkomponenten, nämlich der Östrogene und des Progesterons, stößt auf die Schwierigkeit der Zuordnung zu einem der zwei genannten "Wirkungsprinzipien". Wie schon erwähnt, fand VILLEE in der Plazenta eine Transhydrogenasewirkung zwischen Östron und Östradiol, die mittels NADP.H bzw. NAD^+ zustande kommt.

$$\text{Östron} + \text{NADP.H} + H^+ \rightleftharpoons \text{Östradiol-17} + NADP^+$$
$$\text{Östradiol-17} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Östron} + \text{NADP.H} + H^+$$

Als Bilanz ergibt sich folgende "Transhydrogenasewirkung":

$$\text{NADP.H} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{NAD.H} + NADP^+$$

Darin hat man die biochemische Wirkungsweise des Östradiols gesehen; diese Vermutung soll sich jedoch nicht bestätigt haben (KARLSON (60)).

Zwar soll nach VILLEE das Transhydrogenasesystem nicht nur in der Plazenta, sondern auch im Endometrium, Brustdrüse und der Hypophyse vorkommen, also in den Erfolgsorganen dieses weiblichen Keimdrüsenhormons, und damit die Organspezifität dieses Hormons erklären; doch bleibt hinsichtlich der chemischen Spezifität manches zu wünschen übrig: Östronmethyläther soll enzymatisch wirksam sein, nicht jedoch physiologisch.

Umgekehrt sind Stilböstrol und Diosynol-Säuren physiologisch hoch wirksam, nicht jedoch enzymatisch.

Die Bewertung der Befunde von VILLEE ist deshalb nicht einfach und die Diskussion darüber dauert noch an. Auf der anderen Seite kamen SZEGO und Mitarb. (116) nach einer großen Anzahl von Experimenten zu dem Standpunkt, daß die Östrogene primär mit einer Freisetzung von Histamin wirken, das eine anabole Reaktion in Gang setzt (SZEGO und LAWSON (116)). Doch bleiben hier noch weitere experimentelle Untersuchungen abzuwarten, die eine Sicherung dieser Befunde über die hormonale Antwort gewährleisten. Von weiterer großer Bedeutung für die Wirkungsweise der Östrogene sind die Experimente von JENSEN und JACOBSON (55), die die Anwesenheit eines "Estrogen-binding factors" im Rattenuterus und in anderen Östrogen-empfindlichen Geweben nachwiesen. Die Gegenwart dieses Faktors scheint für eine Gewebsspezifität des Hormons zu sprechen.

Neuere Arbeiten von JENSEN, NOTEBOOM und GORSKY (57) zeigten den Proteincharakter dieses Materials. Es bleibt noch zu untersuchen, ob die Kombination des Hormons mit diesem Faktor eine Wirkung auf den Mechanismus der Proteinsynthese ausübt, die doch so fundamentale Bedeutung für ein frühes Zeichen des Hormoneffektes zu haben scheint. - Ob für Progesteron das gleiche oder ein ähnliches Wirkungsprinzip zu diskutieren ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Prinzipiell jedoch treffen auch für das Progesteron die gleichen "Lehrsätze" zu wie für andere Hormone, z.B. für die Östrogene.

Zusammenfassend kann über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über den molekularen Mechanismus der Östrogenwirkung gesagt werden, daß das Hormon durch Wechselwirkung mit einem

spezifischen Akzeptor im Gewebe diejenigen Prozesse aktiviert, durch die die genetische Information gekennzeichnet ist, näm= lich die Ribonukleinsäure- und Proteinsynthese. Von diesen bei= den synthetischen Wegen scheint die Proteinsynthese eine funda= mentalere Bedeutung f.d.Verständnis der initialen Hormonwir= kung zu haben. Danach könnte man die Östrogenwirkung unter Ovula tionshemmern bzw. in östrogenabhängigen Zyklusphasen als Folge hypostasierter spezifischer Enzyme betrachten, welche sekundär, je nach Aktivität, die Regulation des Aminosäurenmusters nach sich ziehen.

e) Ovulationshemmung und Thromboseneigung unter dem Gesichtspunkt "gerinnungsaktiver" Aminosäuren

Immer wieder wurde unter der Medikstion von Ovulationshem= mern von Blutgerinnungsstörungen berichtet. Die meisten Mittei= lungen basierten auf Beobachtungen von thromboembolischen Er= scheinungen (4,17,117,35,85,86,125). So berichtete z.B. FILIPPA (35) über einen Fall einer ausgedehnten blanden Hirnvenenthrom= bose, nach 3jähriger oraler Kontrazeption, und ZILKHA (125) über zwei Fälle bei Frauen, die ENOVID für 1,5 Jahre bzw. ORTHO= NOVIN für 1 1/4 Jahre einnahmen; NEVIN (86) beobachtete 3 Fälle, und zwar bei einer 35jährigen, 22jährigen und 28jährigen Frau, die je unter 1 Jahr ANOVLAR ausgedehnte Thrombosen im rechten Carotis-System, unter 18 Monaten CONOVID bilaterale Pulmonal= embolie und unter 1 Monat ENOVID rechtsseitige Thrombose zweier Lungen-Arterien erlitten. Bei allen 3 Patientinnen konnte keine Thrombose- oder Embolie-Anamnese erhoben werden. MÜLLER (85)

berichtete über eine 29jährige nie ernstlich krank gewesene Patientin, die ebenfalls keine Thrombose-Anamnese aufzuweisen hatte, die nach einer schweren Geburt 5 Monate lang LYNDIOL 2,5 einnahm und unter cyanotischen Symptomen plötzlich verstarb. Die Obduktion ergab zahlreiche massive Lungenembolien, ausgehend von blanden Thrombosen der Wadenvenen. In einer Zusammenstellung von Literaturmitteilungen und einer weiteren Mitteilung von 15 Fällen berichtete ASK-UPMARK (4) über insgesamt 51 Fälle von thromboembolischen Komplikationen unter oralen Kontrazeptiva, von denen 12 tödlich ausgingen. An Hand dieser großen Anzahl von Fällen mußte angenommen werden, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von oralen Konzeptiva und jenen thromboembolischen Ereignissen bestand. Gerade die Tatsache, daß bei den meisten dieser mitgeteilten Fälle keine thrombotische oder embolische Anamnese zu erheben war und außerdem nach KOLLER (69) der rein dispositive Faktor eine geringere Rolle in der Ursache der Entstehung der Thrombose zu haben scheint, führte zu der Vermutung einer primären Gerinnungsstörung unter oralen Ovulationshemmern. Tatsächlich konnten einige Blutgerinnungsfaktoren unter diesen Bedingungen wiederholt in höheren Konzentrationen bzw. in erhöhter Aktivität vorgefunden werden (34,65,13,14,58,59,75,76). So berichteten EGEBERG und OWREN (34) über eine gesteigerte Blutkoagulabilität als Ausdruck einer verkürzten 'Plasmacephalin-Zeit', deutliche Aktivitätserhöhung des antihaemophilen Faktors A (Faktor VIII) und ein leichter Anstieg der Aktivität des Proconvertins (Faktor VII) nach kontrazeptiver Therapie mit ENOVID. BREHM (14) berichtete über eine deutliche Verkürzung der Blutgerinnungszeit schon nach einwöchiger LYNDIOL-Therapie.

Auch die Prothrombinzeit soll verlängert und Proconvertin (Faktor VII) erhöht vorgefunden worden sein.

THOMSON und POLLER (117) bestätigten den Anstieg des Faktors VII unter Ovulationshemmern, fanden jedoch keine signifikante Veränderung der Cephalin-Zeit und des antihaemophilen Faktors A (VIII). Überhaupt wurde der Begriff der "Hyperkoagulabilität" als Ausdruck einer verkürzten 'Plasma-Cephalin-Zeit' mittels des Gerinnungszeit-Tests insofern von QUICK(98) zurückgewiesen, als dessen Auswertbarkeit für eine gesteigerte Blutgerinnung zweifelhaft erschien. Doch auch gerinnungsphysiologische Untersuchungen von LUDWIG (75,76) zeigten zwar eine Tendenz zur vermehrten Aktivität des Prothrombins und des Faktors VII, die aber, durch die unter Ovulationshemmung entstehende "Hyperzirkulation"

(BREHM: Hyperzirkulation ⟶ Hypokoagulabilität
Hypozirkulation ⟶ Hyperkoagulabilität)

sowie durch eine leichte Zunahme der fibrinolytischen Aktivität kompensiert wird, so daß unter Berücksichtigung des ganzen Systems für diese besondere Situation sogar eine Hypokoagulabilität entstehen könnte. Diese Meinung ist durch experimentelle Untersuchungen sowohl von SAS und Mitarb. (105) als auch von SOBRERO und Mitarb. (110) gestützt, die keinerlei Veränderung im Gerinnungssystem fanden, aus dem mit Sicherheit auf eine Steigerung der Gerinnungsaktivität unter Ovulationshemmern geschlossen werden konnte.

Dennoch zwingt die große Zahl der Beispiele von Thromboseneigungen unter Ovulationshemmern zur näheren Betrachtung auch eines möglichen Zusammenhangs zwischen bestimmten Aminosäuren und Blutgerinnung. KOHL (68) hat schon vor längerer Zeit fol-

gende Aminosäuren bezüglich ihrer Einwirkung auf die Blutgerinnung geprüft: Alanin, Aminoisobuttersäure, Asparagin, Cystin, Glykokoll, d-Glutaminsäure, Histidin-monochlorhydrat, Leucin, Tryptophan und Tyrosin. Bei sämtlichen AS konnte eine gerinnungsbeschleunigende Wirkung nachgewiesen werden. Am stärksten für Histidin und Glykokoll, die in Verbindung mit Ascorbinsäure (Vitamin C) + Calcium, eine wesentlich stärkere Wirkung zeigten. Diese Wirkung wurde als Therapie bei verschiedenen Blutungszuständen, z.B. die essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhof), ausgenutzt. Dabei zeigte sich ein Anstieg der vorher verminderten Thrombozyten, auch unter Therapie von Glykokoll allein, ohne Zusatz von Vitamin C und Calcium. Die Frage, ob Konzentrationsveränderungen einzelner Aminosäuren im Blutplasma bzw. Serum einen Einfluß auf die Blutgerinnung haben, muß dahingehend beantwortet werden, daß weder Glycin und Histidin noch die anderen "gerinnungsaktiven" AS unter oralen Kontrazeptiva in höherer Konzentration vorliegen und also keine, höchstens aber nur unbedeutende gerinnungsfördernde Tendenz haben können. Der einzige Hinweis könnte der bemerkenswerte Anstieg des Taurins im Serum ovulostatisch behandelter Frauen bieten. Leider wurde Taurin bei den damaligen Untersuchungen über die Einwirkung von AS auf die Blutgerinnung nicht berücksichtigt. Es wäre interessant zu wissen, ob nicht auch Taurin eine gerinnungsaktive Wirkung, wie z.B. Histidin oder Glycin, besitzt, zumal zumindest ein indirekter Zusammenhang zwischen Taurin und der Blutgerinnung besteht, wie GEROK und GROSS (44) zeigten: Durch semiquantitative Analyse des Aminosäurengehaltes normaler Thrombozyten konnte nachgewiesen werden, daß annähernd die Hälfte des α-Amino-Stickstoffes auf Taurin und 1/4 auf die Monoamino-

dicarbonsäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure entfällt. Spätere quantitative Untersuchungen von McMENAMY und Mitarb. (79) konnten die außerordentlich hohe Taurinkonzentration bestätigen:

	Taurin	- 22.800 mol/kg Wasser
Dann folgten	Serin + Glycin	- 5.000 mol/kg Wasser
	Harnstoff	- 4.900 mol/kg Wasser
	Glutaminsäure	- 3.600 mol/kg Wasser
	O-Phospho-ethanolamin	- 2.300 mol/kg Wasser

Alle anderen AS liegen in wesentlich geringerer Konzentration vor (unter 1.000 mol/kg Wasser). Diese außerordentlich hohe Taurinkonzentration, die nach FRENDO (40) zwischen 6,2 x 10^{-8} µg und 9,8 x 10^{-8} µg pro Thrombozyt, umgerechnet einen Wert von 1,5 mg Taurin pro g Plättchen beträgt, deutet auf eine besondere Stellung S-haltiger AS im Stoffwechsel der Thrombozyten hin und eventuell damit auf einen Zusammenhang mit der Blutgerinnung, da Taurin das Endprodukt im Stoffwechsel dieser S-haltigen AS ist.

FRENDO (40) wies die intra-thrombozytäre Produktion von Taurin mit S^{35} markiertem Cystein nach; außerdem zeigten seine Ergebnisse, daß in Blutplättchen gesunder Personen die Taurinwerte konstant sind. - Der eigentliche, freie Tauringehalt des normalen Blutplasmas soll nach McMENAMY (79) sehr gering sein, nämlich nur 0,1 mg pro 100 ml Plasma. Darüber hinaus erhöhte Konzentrationen sollen aus zerfallenen Blutplättchen und Leukozyten stammen.

Die bei Frauen unter kontrazeptiver Medikation stark erhöhten Serum-Taurin-Werte werfen die Frage auf, ob zum Beispiel ein vermehrter Zerfall von Blutplättchen stattfindet oder ob bestimmte Gerinnungsfaktoren aus den wie ein Schwamm gebauten

Thrombozyten (ROKA, 100) in das Plasma herausgelöst werden und so zu einer spontanen Gerinnung führen können, auch wenn keine Gefäßwandläsion vorliegt. In anderem Zusammenhang konnte gezeigt werden, daß auch im normalen Körper eine sog. "latente" Gerinnung abläuft, erkennbar am Auftreten von aktiver Blutthrombokinase, von Thrombin im zirkulierenden Blut, weiter vor allem in der Umwandlung von Prothrombin in Faktor VII sowie andere Auto-Prothrombine. Trotzdem kommt es zu keiner überschießenden Reaktion im Sinne einer spontanen Gerinnung. Für die Entstehung der Thrombose müssen also noch weitere Voraussetzungen geboten sein.

CAHAL (24) teilte mit, daß in England bei einem statistischen Vergleich zwischen normalen gesunden Frauen und solchen, die orale Kontrazeptiva nahmen, die Thrombosehäufigkeit keineswegs bei den letztgenannten höher war. Gemeldet wurden unter einer Zahl von 500.000 Frauen, die Kontrazeptiva nahmen, 16 Sterbefälle durch Thrombose in einer Periode von 12 Monaten. In der gleichen Periode jedoch, war die Sterberate an thromboembolischen Prozessen laut "GENERAL REGISTER OFFICE MORTALITY STATISTICS FOR ENGLAND" 13 von 400.000 gesunden Frauen, die keine Ovulationshemmer einnahmen.

Nach großangelegten internationalen statistischen Untersuchungen läßt sich zur Zeit sagen, daß orale Kontrazeptiva keine statistisch signifikanten Effekt auf die Blutgerinnungsfaktoren ausüben (FDA = FOOD AND DRUG ASSOCIATION, 36). Zu der gleichen Ansicht war bereits 1965 ein Expertenkomitee der WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 122) gekommen. Auch nach einem neueren Bericht des COUNCIL on DRUGS (29) haben bisher gezielte experimentelle Untersuchungen und statistische Erhebungen

keinen Anhaltspunkt für direkte Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und dem Auftreten von Embolien bzw. Thrombosen ergeben.

Auch aus den in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen des Aminosäurenspektrums bzw. Veränderungen einzelner gerinnungsaktiver Aminosäuren kann nicht auf eine erhöhte Thromboseneigung geschlossen werden. Die erhöhte Taurinkonzentration könnte zwar Ausdruck veränderter Thrombozytenfunktion sein und zusammen mit der erhöhter Lysin- und Histidinkonzentration eine gerinnungsfördernde Wirkung andeuten. Das Ausmaß einer solchen "gerinnungsfördernden" Wirkung jedoch, wird durch die fast durchgehend in niedrigerer Konzentration vorliegenden anderen "gerinnungsaktiven" Aminosäuren wie Alanin, Aminoisobuttersäure, Asparagin, Cystin, Glycin, d-Glutaminsäure, Leucin, Tryptophan und Tyrosin in Frage gestellt. Im übrigen kann der Tauringehalt im Serum unabhängig von jeglicher Medikation und ohne erkennbare Thromboseneigung erhöht sein.

Um eine genauere Aussage über die Bedeutung der Taurin- und Lysin-Veränderungen unter kontrazeptiver Medikation machen zu können, sind weitere gezielte Untersuchungen notwendig.

Zusammenfassung

1. Der Vergleich des Aminosäurenspektrums im Serum von Männern und Frauen bestätigt die früher veröffentlichten Befunde über geschlechtsspezifische Konzentrationsunterschiede. Die freien Aminosäuren liegen im Serum der Männer durchschnittlich höher als in dem der Frauen.

2. Zyklusspezifische Untersuchungen freier AS im Serum gesunder Frauen zeigen deutliche Konzentrationsdifferenzen zwischen der ersten und zweiten Zyklusphase. In der FH-Phase (Östrogen-Phase) liegen die durchschnittlichen Werte der hier bestimmten AS, des Taurins, Harnstoffs und Ammoniaks, mit Ausnahme von Glutaminsäure, Cystin, Methionin und Tryptophan, in höherer Konzentration vor als in der LH-Phase (Gestagenphase). Deutlich sind die Differenzen für Harnstoff, Prolin, Alanin, Valin und ganz besonders für die Lysin-Konzentration, die sogar in der FH-Phase noch diejenige in Männerseren übertrifft.

3. Vergleichsuntersuchungen von Schwangerenserum ergeben ein wesentlich erniedrigtes Niveau des gesamten Aminosäurenmusters gegenüber nichtschwangeren Frauen. Ausnahmen machen Histidin, Tryptophan und Asparaginsäure, die kein deutliches Konzentrationsgefälle wie die übrigen AS aufweisen.

4. Bei Untersuchungen über die Einwirkung von oralen Ovulationshemmern ergab sich für die meisten AS eine niedrigere Konzentration als in normalen Frauenseren. Demgegenüber fallen die relativ stark erhöhten Taurin- und Lysinwerte und

die etwas geringere Erhöhung der Histidinkonzentration beson=
ders auf.

5. Die eindeutige Erniedrigung des Valin/Lysin-Quotienten unter Ovulationshemmern spricht für eine überwiegend katabole Stoffwechsellage.

6. Die Bedeutung der hormonellen Regulation der AS-Veränderungen wurde anhand einschlägiger Literatur diskutiert.

7. Ein Beweis für eine gesteigerte Thromboseneigung während oder nach Behandlung mit oralen Antikonzeptiva konnte anhand der Analyse "gerinnungsaktiver" Aminosäuren nicht gefunden wer= den. Der gerinnungsfördernden Tendenz, die man aus der er= höhten Taurinkonzentration ableiten könnte, steht die vermin= derte Konzentration aller anderen "gerinnungsaktiven" Amino= säuren gegenüber.

Anhang

Tab. 12: Bestimmung der Fehlerbreite der Methode

6fach Analyse von genau eingewogenen Testamino=säurengemischen.
Berechnung des mittleren Fehlers s nach der Formel $s = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$, wobei x die Abweichung vom Mittelwert und n die Zahl der durchgeführten Bestimmungen be=deutet.

	Planimeterwerte						(x) M	(dx) sx	Mittl. Fehler(s) i.% v.Wert
Tau	6.0	6.0	6.2	6.5	-	-	6.18 ±	0.4	3.84
Har	2.8	2.8	2.8	2.8	-	-	2.80 ±	0.00	0.00
Asp.	8.0	8.0	8.6	8.0	7.0	7.0	7.82 ±	0.57	7.29
Thr	8.4	8.5	8.5	8.5	6.0	7.0	7.98 ±	0.58	7.29
Glu	8.2	8.4	8.2	8.5	7.0	7.0	7.88 ±	0.69	8.76
Pro	1.7	1.5	1.6	1.7	1.6	1.5	1.60 ±	0.09	5.62
Gly	8.6	9.1	9.1	7.0	7.0	7.0	7.96 ±	1.07	13.44
Ala	9.0	9.5	9.8	7.5	7.8	8.0	8.60 ±	0.96	11.15
Cys	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.00 ±	0.00	0.00
ABS	2.6	2.6	2.5	2.6	-	-	2.57 ±	0.05	1.95
Val	8.5	8.6	8.5	7.6	8.0	7.8	8.16 ±	0.44	5.41
Met	6.8	7.4	6.8	6.5	6.8	6.8	6.85 ±	0.30	4.38
Iso	8.5	9.0	8.7	7.2	7.5	7.5	8.06 ±	0.24	3.00
Leu	8.8	9.1	9.0	7.3	7.6	7.6	8.23 ±	0.83	10.10
Tyr	8.3	8.6	9.0	7.5	7.3	7.3	8.00 ±	0.73	9.15
Phe	8.0	8.3	8.5	7.0	7.2	7.2	7.70 ±	0.65	8.44
Orn	9.1	8.8	9.0	9.4	8.8	8.0	8.85 ±	0.47	5.31
Lys	9.7	9.6	10.1	8.5	8.8	8.5	9.20 ±	0.70	7.61
His	8.2	8.2	8.2	8.0	8.0	8.0	8.10 ±	0.11	1.36
Try	10.3	11.0	11.2	11.2	11.2	11.2	11.02 ±	0.36	3.27
Arg	7.7	8.3	6.8	7.0	7.5	7.5	7.46 ±	0.53	7.11
NH_3	9.0	8.7	8.0	7.7	7.9	7.6	8.15 ±	0.57	6.99

Fehlerbreite = ± 6.19 %

Literaturverzeichnis

1. Ackermann, Ph. und T. Kheim: Plasma Amino Acids in Young and Older Adult Human Subjects. Clin.Chem. 10 (1964) 32-40

2. Antoine, T.: Orale Gestagentherapie
Münch. Med. Wschr. 105 (1963) 1513-17

3. Armstrong, M. und K. Yates: Amino Acid Excretion During Pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 88 (1964) 381-90

4. Ask-Upmark, E.: Thromboembolism and Oral Contraceptives: Post or Propter? Acta Med. Scand. 179 (1966) 463-73

5. Beermann, W.: Chromosomenstrukturen und Zelldifferenzierung in der Speicheldrüse von Trichocladius vitripennis.
Z. Naturforschung 7b (1952) 237-42

6. Betheil, J., M. Feigelson und Ph. Feigelson: The Differential Effects of Glucocorticoids on Tissue and Plasma Amino Acids Levels. Biochem. Biophys. Acta 104 (1965) 92-97

7. Bergenstal, D., R. Landau, J. Kirsner und K. Lugibihl: Effects of ACTH and Related Hormones on Amino Acid Metabolism. Proc. Soc. Clin. ACTH-Conference, Philadelphia 1 (1951) 250-63

8. Bickenbach, W. und E. Paulikovics: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68 (1944) 153-57

9. Bleakney, R.: Intracranial Aneurysms Complicating Pregnancy. South. med. J. 50 (1957) 1168-73

10. Bock, H. und W. Gerok: Die freien und gebundenen Aminosäuren im Serum bei Niereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 15 (1961) 704-10

11. Bonsnes, R.: The Plasma Amino Acids and Amino Nitrogen Concentration During Normal Pregnancy, Labor and Early Puerperium. J. biol. Chem. 168 (1947) 345-50

12. Bottermann, P., P. Dieterle, W. Hochhäuser, K. Korn, K. Schleypen, K. Kopetz, K. Schwarz und P. Scriba: Zur Frage der endocrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern.
Münch. Med. Wschr. 13 (1967) 685-98

13. Brakman, P. und T. Astrup: Effects of Female Hormones Used as Oral Contraceptives on the Fibrinolytic System in Blood. Lancet II (1964) 10-12

14. Brehm. H.: Circulation, Blood Coagulation, and Clinical Observations During Hormonal Suppression of Ovulation. Int. J. Fertil. 9 (1964) 45-56

15. Brodie, E., E. Wallraff, A. Borden und C. Stephens, D. Hill, L. Kent und A. Kemmerer: Urinary Excretion of Certain Amino] Acids During ACTH and Cortisone Treatment of Rheumatoid Arthritis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75 (1950) 285-87

16. Brody, S., A. Högdahl, L. Nilsson, A. Svanborg und O. Vikrot: The Effect of some Ovulation Inhibitors on the Lipid Metabolism. Acta med. Scand. 179 (1966) 501-4

17. Brodsky, J., G. Lewis (jr.) und E. Ross: Effect of Pregnancy or a Progestationa. Drug on Blood Coagulation as measured by the Thrombotest. Obstet. Gynec. 24 (1964) 213-17

18. Buchholz, R.: Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und ICSH im menstruellen Zyklus. Zschr.ges.exp.Med. 128 (1957) 219-42

19. Buchholz, R., L. Nocke und W. Nocke: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus Äthinylnortestosterons bei der Unterdrückung der Ovulation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962) 923-28

20. Buchholz, R.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormon. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959) 851-58

21. Buchholz, R., L. Nocke und W. Nocke:The Influence of Gestagens on the Urinary Excretion of Pituitary Gonadotropins, Estrogens and Pregnandiol in Women in the Postmenopause and During the Menstrual Cycle. J. Int. Fertil. 9 (1964) 231-51

22. Butennandt, A., H. Günther und F. Turba: Zur primären Stoffwechselwirkung des Testosterons. Hoppe-Seyler's Z. phys. Chemie 322 (1960) 28-37

23. Butennandt, A., H. Dannenberg u. W. Steidle: Methylhomologe des 1.2-Cyclopentenophenantrens. Z.Naturforschung 9b (1954) 388-94

24. Cahal, D.: Oral Contraceptives and Thromboembolic Episodes. Lancet II 7420 (1965) 1013

25. Christensen, P., J. Date, F. Schonheyder und K. Volqvartz: Amino Acids in Blood Plasma and Urine During Pregnancy. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9 (1957) 54-61

26. Christensen, H.: Active Transport, With Special Reference to the Amino Acids. Perspect. in Biol. and Med. 2 (1959) 228-42

27. Christensen, H. und E. Lynch: The Conjugated Nonprotein Amino Acids of Plasma. J. Biol. Chem. 163 (1946) 741-51

28. Clever und Karlson: Induktion von Puff-Veränderungen in den Speicheldrüsenchromosomen von Chironomus Tentans durch "Ecdyson". Exp. Cell. Research 20 (1960) 623-26

29. Council on Drugs: Evaluation of Oral Contraceptives. J. Amer. Med. Ass. 199 (1967) 650-53

30. Dimroth, K. und C. Mahr: Anorganisches Grundpraktikum. 2.Auflage, Verlag Chemie (1961)

31. Discherl, W.: Über die Wirkungsweise der Steroidhormone. 5.Coll. Ges.Phys.Chemie (1955), 162-85, Berlin, Göttingen-Heidelberg

32. Diczfalusy, E.: Probable Mode of Action of Oral Contraceptives. Brit. med. J. 5475 (1965/II) 1394-99

33. Dohrmann, R. und G. Giffels: Das Verhalten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Aldolase, -Glucuronidase und des Eiweißspektrums im Serum unter Einwirkung eines Ovulations=hemmers. Med. Klin. 46 (1965) 1844-47

34. Egeberg, O. und P. Owren: Oral Contraception and Blood Coagulation. Brit. med. J. I (1963) 220-21

35. Filippa, G., F. Regli und G. Noseda: Kausalzusammenhänge zwischen Einnahme oraler Kontrazeptiva und Neurologischen Komplikationen. Münch. Med. Wschr. 13 (1967) 691-98

36. FDA (Food and Drug Association)
Report on the oral Contraceptives 1st Aug. 1966

37. Fong, C., L. Siver, D. Christman und I. Schwartz: On the Mechanism of Action of the Antidiuretic Hormone (Vasopressin). Proc. nat. Acad. Sci. (Wash) 46 (1960) 1273-77

38. Frame, E.: The Levels of Individual Free Amino Acids in the Plasma of Normal Man, at Various Intervals After High Protein Meal. J. Clin. Invest. 37 (1958) 1710-23

39. Friedrich-Freksa, H.: Genetik und Biochem. Genetik in den Instituten der Kaiser-Wilhelm Gesellschaft und der Max Planck-Gesellschaft. Naturwissenschaften 48 (1961) 10-22

40. Frendo, J., H. Koj und J. Zgliczynsky: Taurin in Human Blood Platelet. Nature 183 (1959) 685-86

41. Froewis, J. und H. Kremer: Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von oralwirksamen Östrogen/Gestagen-Hormonkombinationen. Wien. Klin. Wschr. 77, 42 (1965) 792-98

42. Gerok, W.: Quantat. Bestimmung der freien und gebundenen Aminosäuren im Blutserum durch Elutionschromatographie an Ionenaustauschern. Klin. Wschr. 38 (1960) 1212-15

43. Gerok, W.: Eine Methode zur quantitat. Aminosäuren-Bestimmung. Klin. Wschr. 36 (1958) 384-86

44. Gerok, W. und R. Gross: Aminosäuren in normalen Thrombozyten. Thrombos. Diath. haemorrh. 3, 5 (1959) 654-57

45. Gesenius, H.: Orale Empfängnisverhütung. Wirkungsmechanismus, Bedenken, Nebenerscheinungen. Med.Klin. 58 (1963) 22, 897-901

46. Glendening, M., B. Margolis und E. Page: Amino Acid Concentrations in Fetal and Maternal Plasma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961) 591-93

47. Haller, J.: Empfängnisverhütung durch synthetische Hormone. Der Landarzt 36 (1960) 77-79

48. Haller, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
Stuttgart (1968) Georg Thieme-Verlag, 2.Auflage

49. Haller, J., A. König und H. Poliwoda: Hormonausscheidungen und Blutgerinnungsfaktoren unter oraler Gestagen/Östrogen-Behandlung. Geburtsh.u.Frauenheilk. 25 (1965) 215-31

50. Haberlandt, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch.med.Wschr. 68 (1921) 1577-78

51. Hamilton, P.: Ion Exchange Chromatography of Amino Acids. Effect of Resin Particle Size on Column Performance. Anal. Chem. 30 (1958) 914-19

52. Hannig, K.: Erfahrungen mit der quantitativen Aminosäuren-Bestimmung an Ionenaustauschersäulen und automatischer Registrierung der Ergebnisse. Clin.Chem.Acta 4 (1959) 51-57

53. Hechter, O. und G. Lester: Cell Permeability and Hormone Action. Recent. Progr. Hormone Res. 16 (1960) 139-79

54. Heynes, R. (jr.), E. Sutherland und T. Rall: The Role of Cyclic Adenylic Acid in Hormone Action. Recent.Progress.Hormone Research 16 (1960) 121-38

55, Jensen, E. und H. Jacobsen: Basic Guides to the Mechanism of Estrogen Action. Recent Progress in Hormone Research, Vol.XVIII, p.387-408, Academic Press Inc., New York 1962

56. Jacob und Monod, zit. aus Karlson, P. (62)

57. Jensen, E., W. Noteboom und J. Gorsky, Reported at the Nato advanced study institute on the "Mechanism of Hormone Action", Meersburg, Germany 1964, zit. n. Mueller, G. aus Karlson (62)

58. Johnson, J.: Intravenous Estrogens and Certain Factors in Blood Coagulation. Clin. Med. 6 (1959) 637-44

59. Johnson, J.: Changes in Plasma Prothrombin, Ac-Globulin and Antithrombin Concentration Following Intravenous Administrations of Estrogens. Proc.Soc.Exp.Biol.et Med. 94 (1957) 92-94

60. Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner u.Naturwissenschaftler. Stuttgart 1961, Georg Thieme-Verlag, 2.Auflage

61. Karlson, P.: Biochemische Wirkungsweise der Hormone Dtsch. Med. Wschr. 86 (1961) 669-74

62. Karlson, P.: New Concepts of the Mode of Actio of Hormones. Persp. Biol. Med. 6 (1963) 203-14

63. Karlson, P.: Mechanisms of Hormone Action.
Wirkungsweise der Hormone.
A Nato Advanced Study Institute, Meersburg/Bodensee
Stuttgart 1965, Georg Thieme-Verlag. Academic Press,
New York and London

64. Karlson, P.: Biochemical Studies on Insect Hormones.
Vitamin. and Hormon. 14 (1956) 227-66

65. Kirchhoff, H. und H. Poliwoda: Observations of the Blood
Coagulation Mechanism in Patients Treated With an Oral
Fertility Controlling Agent (Anovlar-Schering).
Proc. 7th Conf. Int. Planned Parenthood Fed., Singapore,
1963. Exc. Med. Int. Congr., Ser. 72, 341-44

66. Knauff, H., D. Dieterle und H. Zickgraf: Quantitative Be=
stimmung von 21 freien Plasma-As bei gesunden Versuchs=
personen. Hoppe-Seyler's Z. physiol.Chem. 316 (1959) 186-98

67. Knauff, H. und P. Schabert: Zur quantitativen Aminosäuren-
Bestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach
Elutionschromatographie an Ionenaustauschern mit automa=
tischer Registrierung der Ergebnisse.
Klin. Wschr. 38 (1960) 1206-12

68. Kohl, H.: Aminosäuren und Blutgerinnung.
Med. Klin. 42 (1947) 535-39

69. Koller, F.: Die Pathogenese der Thrombose und ihre thera=
peutischen Konsequenzen. Dtsch.Med.Wschr.86 (1961)1793-1800

70. Kraut, H. und H. Zimmermann-Telschow: Die Veränderung der
einzelnen freien Aminosäuren im Blut und Harn in Abhängig=
keit von der Ernährung. Nutr. Dieta 4 (1962) 22-42

71. Kyle, L. und W. Hess: The Effect of Progesteron and Anhydro-
Hydroxy-progesteron on Nitrogen Balance.
J. biol. Clin. Med. 47 (1956) 278-83

72. Landau, R., D. Bergenstal, K. Lugibihl und M. Kascht:
The Metabolic Effects of Progesteron in Man.
J. Clin. Invest. 33 (1954) 950-51

73. Lehninger, A.: Reversal of Thyroxin induced Swelling of
Rat Liver Mitochondria by Adenosine Triphosphate.
J. biol. Chem. 234 (1959) 2187-95

74. Levine, R. und M. Goldstein: On the Mechanism of Action of Insulin. Recent.Progr.Hormone Res. 11 (1955) 343-75

75. Ludwig, H.: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen im Zyklus der geschlechtsreifen Frau und unter kontrazepti= ver Medikation (Anovlar). Beiträge z. Fertil. u. Steril. p.116, F.Enke-Verlag Stuttgart (1964)

76. Ludwig, H.: Hämatologische und hämostaseologische Befunde bei der Ovulationshemmung durch Oestrogen/Gestagen Kombi= nationen. Fortschr.Geburtsh.Gynäk. 21 (1965) 198-214

77. Massenbach, W. Frhr.v.: Über die unzweckmäßige von Corpus-luteum-Hormon. Dtsch. med. Wschr. 67 (1941) 513-15

78. Martius, C. und B. Hess: The Mode of Action of Thyroxin. Arch. Biochem. 33 (1951) 486-87

79. McMenamy, R. und Ch. Lund: Concentration of Unbaund Amino Acids in Human Platelets. Biochim.Biophys.Acta 45 (1960) 603-5

80. McMenamy, R., Ch. Lund, G. Neville und D. Wallach: Studies of Unbound Amino Acid Distributions in Plasma Erythrocytes, Leucocytes and Urine of Normal Human Subjects. J. Clin. Invest. 39 (1960) 1675-87

81. Mischel, W.: Der diaplacentare Transport stereoisomerer Aminosäuren beim Menschen. Zbl. Gyn. 85 (1963) 823-24

82. Moore, S., D. Spackman und W. Stein: Automatic recording Apparatus for Use in the Chromatography of Amino Acids. Feder. Proc. 17 (1958) 1107-15

83. Mueller, G.: The Role of RNA and Protein Synthesis in Estrogen Action. Aus P. Karlson: Mechanisms of Hormone Action, Biochemische Wirkungsweise der Hormone. A Nato Advanced Study Institute, Meersburg/Bodensee, Stuttgart 1965, Georg Thieme-Verlag

84. Mueller, G.: Incorporation of Glycine-2 C^{14} into Protein by Surviving Uteri From Estradiol-Treated Rats. J. biol. Chem. 204, 77 (1953) 77-90

85. Müller, P.: Rezidivierende Lungenembolien mit sekundärer Thrombose der Pulmonalarterien bei Einnahme eines oralen Ovulationshemmers. Schweiz.med.Wschr. 95 (1965) 1367-72

86. Nevin, N. und P. Elmes und J. Weaver: Three Cases of Intravascular Thrombosis Occurring in Patients Receiving Oral Contraceptives. Brit. Med. J. I (1965) 1586-89

87. Nevinny-Stickel, J.: Inhibition of Ovulation Determined by Estimation of Progesteron. Internat. J. of Fertil. 9 (1964) 57-67

88. Oepen, H. und I. Oepen: Elutionschromatographischer Serum-Plasma-Vergleich. Klin. Wschr. 41 (1963) 1048-50

89. Oepen, H. und I. Oepen: Vergleich der Aminosäuren-Spektren unterschiedlich enteiweißter Blutseren. Klin. Wschr. 41 (1963) 921-26

90. Oepen, H. und I. Oepen: Geschlechtsspezifische Konzentrationsunterschiede der Serum-Aminosäuren. Klin. Wschr. 43 (1965) 211-14

91. Oepen, H. und I. Oepen: Aminosäuren des Blutes bei Huntington'scher Chorea. Humangenetik 1 (1965) 299-302

92. Oepen, H., I. Oepen und L. Langbein: Elutionschromatographische Untersuchung der Stabilität freier und gebundener Aminosäuren im menschlichen Vollblut und Serum. Klin. Wschr. 43 (1965) 622-27)

93. Oepen, H., I. Oepen und G. Fuchs: Über den Einfluß von Ovulationshemmern auf die Serum-Aminosäuren im Vergleich mit geschlechts-, zyklus- und schwangerschaftstypischen Befunden. Archiv für Gynäkologie 208 (1969) 33-34.

94. Page, E., M. Glendening, W. Digman und H. Harper: The Causes of Histidinuria in Normal Pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 68 (1954) 110-18

95. Pincus, G.: Some Effects of Progesteron and Related Compounds Upon Reproduction and Early Development in Mammals. Acta Endocr. suppl. 28 (1956) 18-36

96. Phillips, L., R. Turksoy and A. Southam: Influence of Ovarian Function on Fibrinolytic Enzyme System: II. Influence

of Exogenous Steroids. Amer.J.Obstet.Gynec. 82 (1962) 1216-20

97. Probst, V. und D. Roth: Über einen Pflanzenextrakt mit hormonähnlicher Wirkung. Dtsch.med.Wschr. 79 (1954)1271-95

98. Quick, A.: Oral Contraception and Coagulability. Brit. Med. J. 1963/I, 744-45

99. Rasmussen, H., I. Schwartz, M. Schoessler und G. Hochster: Studies on the Mechanism of Action of Vasopressin. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash) 46 (1960) 1278-87

100. Roka, L.: Die Faktoren der Blutgerinnung und ihre Bedeutung für Physiologie und Pathologie. Klin.Wschr. 37 (1959) 569

101. Roland, M.: Wy 3707 - A totally synthesized Progestagen for Contraception. 5th World Congress of Fertility and Sterility, Stockholm 1966

102. Roland, M., M. Clymann, A. Decker und W. Ober: Control of Conception with a new Progestitional Steroid. Obstet. Gynec. 27 (1966) 222-31

103. Robertson, G., M. Aberd: Serum Protein and Cholinesterase Changes in Association with Contraceptive Pills. The Lancet (1967) 232-35

104. Saifer, A., A. Gerstenfeld und A. Harris: Photometric Microdetermination of Amino Acids in Biological Fluids With the Ninhydrin Reaction. Clin. Chim. Acta 5 (1960) 131

105. Sas, M., M. Gabor, L. Kovács, J. Németh und F. Szontágh: Untersuchungen über die Gerinnungsfaktoren während der Gestagen-Behandlung. Zbl. Gynäk. 85 (1965) 1307

106. Saxena, B., H. Demura, H. Gandy und R. Peterson: Radioimmunoassay of Human Follicle Stimulating and Luteinizing Hormones in Plasma. J. Clin. Endocr. 28 (1968) 519-34

107. Schneider, G. und G. Sparmann: Die Anwendung der Ultrafiltration zur Fraktionierung von Pflanzenpreß-Säften und -extrakten. Naturwissenschaften 42 (1955) 298

108. Schwartz, I., H. Rasmussen, M. Schoessler, L. Silver und C. Fong: Relation of Chemical Attachment to Physiological Action of Vasopressin. Proc.nat.Acad.Sci. 46 (1960) 1288-98

109. Segal, S.: Hormones, Amino-Acid Transport and Protein Synthesis. Nature (London) 203 (1964) 17-19

110. Sobrero, A., R. Fenichel und H. Singher: Effects of a Progestin Estrogen Preparation on Blood Coagulation Mechanism. J. Amer. Med. Ass. 185 (1963) 136-39

111. Soupart, P.: L'aminoacidurie de la grossesse. Ann. Soc. roy. Sci. méd. nat. Brux. Vol.12, 33 (1959) 105-82

112. Soupart, P.: LÄaminoacidurie de la grossesse. Ann. Soc. roy. Sci. méd. nat. Brux. Vol.12, 33 (1959) 12-104

113. Soupart, P.: Aminoacidémie et aminoacidurie au cours du cycle menstruel chez la femme normale. Clin. Chim. Acta 5 (1960) 235-49

114. Stein, W. und S. Moore: The free Amino Acids of Human Blood Plasma. J. biol. Chem. 211 (1954) 915-26

115. Südhof, H. und E. Wötzel: Über die Haltbarkeit von zur Enzymaktivitätsbestimmung vorgesehener Serumproben. Klin. Wschr. 38 (1960) 1165-67

116. Szego, C. und D. Lawson: Influence of Histamine on Uterine Metabolism: Stimulation of Incorporation of Radioactivity From Amino Acids Into Protein, Lipid and Purines. Endocrinologie 74 (1964) 372-81

117. Thomson, J. und L. Poller: Oral Contraceptive Hormones and Blood Coagulability. Brit.med.J. II (1965) 270-73

118. Turksoy, R., L. Phillips und Southam: Influence of Ovarian Function on Fibrinolytic Enzyme System: I Ovulatory and Anovulatory Cycles. Amer.J.Ostet.Gynec. 82(1961) 1211-15

119. Tyler, E.: Orlal Contraception. J. Amer. Med. Ass. 175 (1961) 225-26

120. Villee, C. und D. Hagermann und P. Joel: An Enzymatic Basis for the Physiologic Fu nctions of Estrogens. Recent Progress in Hormone Research (1960) Vol. XVI, 49-69. Academic Press Inc., New York

121. Wallraff, E., E. Brodie und A. Borden: Urinary Excretion of Amino Acids in Pregnancy.
J. Clin. Invest. 29 (1950) 1542-44

122. WHO (World Health Organization) Technical Report Series, Genf 1966, Nr.326

123. Wirtschafter, Z.: Free Amino Acids in Human Amniotic Fluid, Fetal and Maternal Fluid.
Amer. J. Obstet. Gynec. 76 (1958) 1219-25

124. Woolf, L. und A. Norman: The Urinary Excretion of Amino Acids and Sugars in Early Infancy. J.Pediat.50(1957) 271-95

125. Zilkha, K.: Cerebrovascular Accidents and Oral Contraception. Brit. Med. Journal II (1964) 1132-33

126. Zinnemann, H., U. Seal und R. Doe: Urinary Amino Acids in Pregnancy Following Progesteron and Estrogen-Progesteron. J. clin. Endocr. 27 (1967) 397-405

Literaturnachtrag:

127. Craft, J. und J. Wise: Oral Contraceptives and Plasma Amino-Acids. Nature 222 (1969) 487-88

Herrn Dozenten Dr. med. H. Oepen danke ich für die Überlassung des Themas, für den in seinem Labor zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz und für wertvolle Anregungen bei der Durchführung der Untersuchung. Rat und Hilfe erfuhr ich außerdem von Frau Dr. med. I. Oepen und Fräulein R. Wiehan, denen ich an dieser Stelle ebenfalls aufrichtig danken möchte.

Lebenslauf

Am 9. Febr. 1942 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Wilhelm Fuchs und seiner Ehefrau Helene Fuchs, geb. Spieß, in Veprovac, Kreis Kula, damals Ungarn, heute Jugoslawien, geboren. Durch die Kriegsereignisse flüchtete unsere Familie über Österreich nach Deutschland, und zwar nach Elmshausen/Odw., wo ich ab Herbst 1948 die Volksschule besuchte. 1954 zog unsere Familie nach Bensheim-Auerbach. Nach Besuch des Realgymnasiums in Heppenheim/Bergstr., wo ich am 27. Febr. 1962 das Abitur ablegte, begann ich im Sommer 1962 das Studium der Technischen Volkswirtschaft an der Technischen Hochschule in Karlsruhe. Im Winter 1962 begann ich mein Medizinstudium in Marburg/Lahn. Mit Ausnahme eines Semesters, das ich in Wien verbrachte, studierte ich dann ausschließlich in Marburg/Lahn, wo ich auch das Staatsexamen am 1.8.1969 ablegte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Karlsruhe:
Blohm, Buckel, Fritsch, Schober, Schweiger, Stöckmann, Witting.

In Marburg:
Ammon, Bechtelsheimer, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Gedigk, Hartmann, Hensel, Hildebrandt, Hohorst, Huber, Ihm, Jacob, Karlson, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Niessing, Oehmig, Oepen, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Schimassek, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Staib, Straub, Streicher, Walcher, Wendt, Würterle.

In Wien:
Antoine, Asperger, Chiari, Deutsch, Fuchsig, Hruby, Jesserer, Kaiser, Langer, Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer, Wiedmann.